



FOOD METAENGINEERING

Пищевая Метаинженерия

Volume 1 | Issue 3 | 2023



■ FOOD METAENGINEERING

Научный рецензируемый журнал
№ 1 | 2023
Периодичность издания — 4 номера в год
Основан в 2023 г.

■ Учредитель:

Федеральное государственное автономное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности» (ФГАНУ «ВНИМИ»)

■ Главный редактор

Галстян Арам Генрихович — доктор технических наук, академик РАН, профессор РАН, директор Всероссийского научно-исследовательского института молочной промышленности (Москва, Россия) (ORCID)

■ РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Заведующий редакцией журнала, академический редактор

Тихонова Елена Викторовна — кандидат исторических наук, доцент, Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности (Москва, Россия) (ORCID)

Ответственный секретарь

Рябова Анастасия Евгеньевна — кандидат технических наук, Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности (Москва, Россия) (ORCID)

Редактор по этике

Косычева Марина Александровна — доцент, кандидат филологических наук, доцент НИУ Высшая школа экономики (Москва, Россия) (ORCID)

- Рецензируемый научный журнал FOOD METAENGINEERING («ПИЩЕВАЯ МЕТАИНЖЕНЕРИЯ») зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 13 марта 2023 года (Свидетельство о регистрации Эл № ФС77-84878 — сетевое издание).

■ Адрес:

115093, г. Москва, ул. Люсиновская, д. 35, корп. 7, к. 406
Тел. +7 (499) 236-32-23
E-mail: fme@vnimi.org
Официальный сайт учредителя: vnimi.org
Официальный сайт редакции: fme-journal.org

© ФГАНУ «ВНИМИ», 2023
Опубликовано 30.11.2023

■ FOOD METAENGINEERING

Scientific peer-reviewed journal
№ 1 | 2023
Periodicity of publication — 4 issues per year
Published since 2023

■ Founder:

All-Russian Dairy Research Institute (VNIMI)

■ Editor-in-Chief

Aram G. Galstyan — Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Engineering, Professor, Director of the All-Russian Scientific Research Institute of the Dairy Industry (Moscow, Russia) (ORCID)

■ EDITORIAL OFFICE

Head of the Editorial Team, Academic Editor

Elena V. Tikhonova — Cand. Sci. (History), Assistant professor, All-Russian Scientific Research Institute of the Dairy Industry (Moscow, Russia) (ORCID)

Executive Secretary

Anastasiia Riabova — Cand. Sci. (Engineering), All-Russian Scientific Research Institute of the Dairy Industry (Moscow, Russia) (ORCID)

Editor by Ethics

Marina A. Kosycheva — Cand. Sci. (Philology), Assistant professor, Higher School of Economics, (Moscow, Russia) (ORCID)

- The Journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technologies and Mass Media. The Mass Media Registration Certificate EL No FS77–84878 dated March 13, 2023.

■ Address:

406 room, 35/7, Lyusinovskaya st., Moscow, Russian Federation, 115093
Tel. +7 (499) 236-32-23
E-mail: fme@vnimi.org
Official web site of Founder: vnimi.org
Official web site of the Editorial Office: fme-journal.org

© VNIMI, 2023
Published 30.11.2023

- **Бабич Ольга Олеговна** —
доцент, доктор технических наук, директор Научно-образовательного центра «Промышленные биотехнологии» Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта» (Калининград, Россия) (ORCID)
- **Багиров Вугар Алинияз оглы** —
член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, директор Департамента координации деятельности организаций в сфере сельскохозяйственных наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Москва, Россия) (ORCID)
- **Будрик Владислав Глебович** —
кандидат технических наук, директор Всероссийского научно-исследовательского института птицеперерабатывающей промышленности – филиала Всероссийского научно-исследовательского и технологического института птицеводства РАН (Ржавки, Россия) (ORCID)
- **Донник Ирина Михайловна** —
академик РАН, профессор, доктор биологических наук, помощник президента НИЦ «Курчатовский институт» (Москва, Россия) (ORCID)
- **Евдокимов Иван Алексеевич** —
член-корреспондент РАН, профессор, доктор технических наук, заведующий базовой кафедрой технологии молока и молочных продуктов Северо-Кавказского федерального университета (Ставрополь, Россия) (ORCID)
- **Линденбек Марио** —
доктор сельскохозяйственных наук, Business consulting Lindenbeck (Берлин, Германия) (ORCID)
- **Лобачевский Яков Петрович** —
академик РАН, профессор, доктор технических наук, первый заместитель директора Федерального научного агроинженерного центра ВИМ (Москва, Россия) (ORCID)
- **Мартиросян Владимир Викторович** — профессор РАН, доктор технических наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института хлебопекарной промышленности (Москва, Россия) (ORCID)
- **Мельникова Елена Ивановна** — профессор, доктор технических наук, профессор кафедры технологии продуктов животного происхождения Воронежского государственного университета инженерных технологий (Воронеж, Россия) (ORCID)
- **Петров Андрей Николаевич** —
академик РАН, доктор технических наук, главный научный сотрудник Всероссийского научно-исследовательского института молочной промышленности (Москва, Россия) (ORCID)
- **Просеков Александр Юрьевич** —
член-корреспондент РАН, профессор РАН, профессор, доктор технических наук, доктор биологических наук, ректор Кемеровского государственного университета (Кемерово, Россия) (ORCID)
- **Семипятный Владислав Константинович** — доктор технических наук, старший научный сотрудник Всероссийского научно-исследовательского института молочной промышленности (Москва, Россия) (ORCID)
- **Серба Елена Михайловна** —
член-корреспондент РАН, профессор РАН, доцент, доктор биологических наук, заместитель директора по научной работе Всероссийского научно-исследовательского института пищевой биотехнологии филиала Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи (Москва, Россия) (ORCID)
- **Сложенкина Марина Ивановна** —
член-корреспондент РАН, профессор РАН, профессор, доктор биологических наук, директор Поволжского научно-исследовательского института производства и переработки мясомолочной продукции (Волгоград, Россия) (ORCID)
- **Федотова Ольга Борисовна** —
старший научный сотрудник, доктор технических наук, ведущий научный сотрудник/ученый секретарь Всероссийского научно-исследовательского института молочной промышленности (Москва, Россия) (ORCID)
- **Чернуха Ирина Михайловна** —
академик РАН, профессор, доктор технических наук, руководитель отдела координации международных и инициативных проектов Федерального научного центра пищевых систем им. В. М. Горбатова» РАН (Москва, Россия) (ORCID)

■ **Olga O. Babich** —

Associate Professor, Doctor of Engineering, Director of the Scientific and Educational Center «Industrial Biotechnologies», Immanuel Kant Baltic Federal University (Kaliningrad, Russia) (ORCID)

■ **Vugar A. Bagirov** —

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Biological Sciences, Director of the Department for Coordinating the Activities of Organizations in the Field of Agricultural Sciences, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Moscow, Russia) (ORCID)

■ **Vladislav G. Budrik** —

Cand. Sci. (Engineering), Director of the All-Russian Research Institute of the Poultry Processing Industry, All-Russian Research and Technological Institute of Poultry Farming of the Russian Academy of Sciences (Rzhavki, Russia) (ORCID)

■ **Irina M. Donnik** —

Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Biological Sciences, presidential aide, National Research Center «Kurchatov Institute» (Moscow, Russia) (ORCID)

■ **Ivan A. Evdokimov** —

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Engineering, Head of the Basic Department of Technology of Milk and Dairy Products, North Caucasian Federal University (Stavropol, Russia) (ORCID)

■ **Mario Lindenbeck** —

Doctor of Agricultural Sciences, Business Consulting Lindenbeck (Berlin, Germany) (ORCID)

■ **Yakov P. Lobachevsky** —

Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Engineering, First Deputy Director of the Federal Scientific Agroengineering Center VIM (Moscow, Russia) (ORCID)

■ **Vladimir V. Martirosyan** —

Professor of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Engineering, Deputy Director for Research, Scientific Research Institute of the Baking Industry (Moscow, Russia) (ORCID)

■ **Elena I. Melnikova** —

Professor, Doctor of Engineering, Professor of the Department of Technology of Animal Origin Products, Voronezh State University of Engineering Technologies (Voronezh, Russia) (ORCID)

■ **Andrey N. Petrov** —

Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Engineering, Chief Researcher, All-Russian Scientific Research Institute of the Dairy Industry (Moscow, Russia) (ORCID)

■ **Alexander Yu. Prosekov** —

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Engineering, Doctor of Biological Sciences, Rector of Kemerovo State University (Kemerovo, Russia) (ORCID)

■ **Vladislav K. Semipyatny** —

Doctor of Technical Sciences, Senior Researcher of the All-Russian Scientific Research Institute of the Dairy Industry (Moscow, Russia) (ORCID)

■ **Elena M. Serba** —

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Associate Professor, Doctor of Biological Sciences, Deputy Director for Research, All-Russian Research Institute of Food Biotechnology, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety (Moscow, Russia) (ORCID)

■ **Marina I. Slozhenkina** —

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Biological Sciences, Director of the Volga Research Institute for the Production and Processing of Meat and Dairy Products (Volgograd, Russia) (ORCID)

■ **Olga B. Fedotova** —

Senior Researcher, Doctor of Engineering, Leading Researcher / Scientific Secretary of the All-Russian Scientific Research Institute of the Dairy Industry (Moscow, Russia) (ORCID)

■ **Irina M. Chernukha** —

Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Engineering, Head of the Department for Coordinating International and Initiative Projects, Federal Scientific Center for Food Systems named after V. M. Gorbатов, Russian Academy of Science (Moscow, Russia) (ORCID)

РЕДАКТОРСКАЯ СТАТЬЯ

А. Е. Рябова

Авторский вклад при создании рукописи: описание и аннотирование 7

ОРИГИНАЛЬНОЕ ЭМПИРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А. В. Бегунова, Н. А. Жижин

Характеристика метаболитного комплекса, продуцируемого *L.reuteri* LR1 11

И. В. Баскаков

Интенсификация процесса сушки зерна озонотоксичной смесью 21

Е. Ю. Агаркова, З. Ю. Беякова, В. В. Кондратенко

Принципы формирования модульных технологий продуктов энтерального питания 33

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

А. Г. Кручинин, Е. И. Большакова

Ферментативный способ производства биоактивных пептидов из молочного сырья: обзор предметного поля 47

С. А. Кишилова

Перспективы использования пробиотических организмов для разработки альтернативных стратегий дезинфекции и профилактики инфекционных заболеваний 66

EDITORIAL

Anastasia E. Ryabova

Author Contribution in Manuscript Creation: Description and Announcement 7

ORIGINAL EMPIRICAL RESEARCH

Anna V. Begunova, Nikolay A. Zhizhin

Characteristics of the Metabolite Complex Produced *L.reuteri* LR1 11

Ivan V. Baskakov

Intensification of the Grain Drying Process with an Ozone-Air Mixture 21

Evgenia Yu. Agarkova, Zinaida Yu. Belyakova, Vladimir V. Kondratenko

Principles of Forming Modular Technologies for Enteral Nutrition Products..... 33

REVIEW

Alexandr G. Kruchinin, Ekaterina I. Bolshakova

Enzymatic Method of Bioactive Peptides Production from Milk Protein Raw Materials: A Scoping Review 47

Svetlana A. Kishilova

Prospects for the Use of Probiotic Organisms to Develop Alternative Strategies for Disinfection
and Prevention of Infectious Diseases 66

Авторский вклад при создании рукописи: описание и аннотирование

А. Е. Рябова

Всероссийский
научно-исследовательский
институт молочной
промышленности, г. Москва,
Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение: Тема публикационной этики занимает все более важное место в научных дискуссиях, особенно вопросы точного и честного представления вклада авторов в создание научных статей.

Описание системы CREDIT: Вклад в авторство статьи определяется не только участием в написании текста, но и общим вкладом участника в проведение самого исследования. Модель авторства CREDIT позволяет точно отслеживать вклад каждого участника исследовательского проекта, описывая различные авторские роли, некоторые из которых могут быть независимыми, в то время как другие дополняют более значимые роли.

Вывод: Подробное освещение таксономии CREDIT и процедуры документирования авторского вклада углубляет прозрачность научной коммуникации.

Ключевые слова: авторский вклад, незаслуженное авторство, «гостевое» авторство, CREDIT, документирование авторского вклада, этические практики

Корреспонденция:
Анастасия Евгеньевна Рябова
E-mail: a_ryabova@vnimi.org

Конфликт интересов:
автор сообщает
об отсутствии конфликта
интересов.

Поступила: 01.11.2023
Принята: 15.11.2023
Опубликована: 30.11.2023

Copyright: © 2023 Автор



Для цитирования: Рябова, А.Е. (2023). Авторский вклад при создании рукописи: описание и аннотирование. *FOOD METAENGINEERING*, 1(3), 7-10.
<https://doi.org/10.37442/fme.2023.3.35>

<https://doi.org/10.37442/fme.2023.3.35>

Author Contribution in Manuscript Creation: Description and Announcement

Anastasia E. Ryabova

All-Russian Dairy Research Institute,
Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction: The topic of publication ethics is increasingly important in scientific discussions, especially the issues of accurate and honest representation of author contributions in the creation of scientific articles.

Description of the CREDIT System: The contribution to authorship of an article is determined not only by participation in writing the text but also by the overall contribution of the participant in conducting the research itself. The CREDIT authorship model allows for precise tracking of each participant's contribution to the research project, describing various author roles, some of which may be independent, while others complement more significant roles.

Conclusion: Detailed coverage of the CREDIT taxonomy and the procedure for documenting author contribution enhances the transparency of scientific communication.

Keywords: author contribution, CREDIT, documenting author contribution, ethical practices

Correspondence:

Anastasya E. Ryabova

E-mail: a_ryabova@vnimi.org

Conflict of interest:

The authors report the absence of a conflict of interest.

Received: 01.11.2023

Accepted: 15.11.2023

Published: 30.11.2023

Copyright: © 2023 The Author



To cite: Ryabova, A.E. (2023). Author Contribution in Manuscript Creation: Description and Announcement. *FOOD METAENGINEERING*, 1(3), 1-6.
<https://doi.org/10.37442/fme.2023.3.35>

А. Е. Рябова

Суть системы описания авторского вклада CRediT

Система CRediT (Contributor Roles Taxonomy) была введена с целью признания индивидуального вклада авторов, нивелирования споров об авторстве и облегчения сотрудничества внутри исследовательского коллектива. CRediT предоставляет авторам возможность поделиться точным и детальным описанием их разнообразного вклада в опубликованную работу (Allen et al., 2014).

Описание авторского вклада важно для прозрачности исследовательского процесса. Это позволяет четко определить, кто внес какой вклад в исследование и какие обязанности каждый автор несет за опубликованную рукопись. Такой подход способствует справедливому распределению заслуг и ответственности, а также предотвращает проблемы, связанные с «приписывани-

ем авторства» и незаслуженным признанием. Авторы несут ответственность не только за качество и достоверность представленных данных, но и за соблюдение этических норм исследовательской деятельности.

Все авторы перед направлением рукописи в печать обязаны убедиться, что описание авторских ролей соответствуют реальности и согласованы всеми авторами. Должны быть перечислены роли всех авторов. Авторы в одной рукописи могут выполнять несколько ролей (Allen et al., 2019).

CRediT никак не изменяет критерии журнала относительно квалификации конкретного исследователя в качестве автора. Заявления CRediT должны предоставляться в процессе подачи рукописи в редакцию журнала и будут размещены в опубликованной статье, как показано ниже.

Определения терминов CRediT

Термин	Определение
Концептуализация	Формулирование идеи; формулирование исследовательских целей и задач
Методология	Разработка или проектирование методологии исследования; создание модели исследования
Программное обеспечение	Разработка программного обеспечения; реализация компьютерного кода и вспомогательных алгоритмов; тестирование существующих компонентов кода
Верификация данных	Отслеживание воспроизводимости результатов / экспериментов и других результатов исследований
Формальный анализ	Применение статистических, математических или других формальных методов для анализа или синтеза данных исследования
Проведение исследования	Проведение исследовательского процесса, в частности, проведение экспериментов или сбор данных / доказательств
Ресурсы	Предоставление учебных материалов, реагентов, материалов, пациентов, лабораторных образцов, животных, приборов, вычислительных ресурсов или других инструментов анализа
Администрирование данных	Деятельность по аннотированию (созданию метаданных), аккумулированию исследовательских данных как для первоначального использования, так и для последующего повторного использования

А. Е. Рябова

Термин	Определение
Создание черновика рукописи	Подготовка и создание черновика рукописи, в частности написание первоначального текста рукописи
Создание рукописи и её редактирование	Подготовка и создание рукописи, её комментирование или пересмотр, включая этапы до или после публикации рукописи.
Визуализация	Визуализация/представление данных
Руководство исследованием	Надзор и руководство за планированием и выполнением исследовательской деятельности, включая наставничество
Администрирование проекта	Ответственность за управление и координацию планирования и осуществления научно-исследовательской деятельности
Получение финансирования	Получение финансовой поддержки проекта, приведшего к написанию рукописи публикации

Примечание. Из Косычева М.А. (2023). Система CRediT для описания авторского вклада. *Health, Food & Biotechnology*, 5(1). <https://doi.org/10.36107/hfb.2023.i5.s169>

Пример оформления авторского вклада

В статье «Влияние XYZ на ABC» авторский вклад распределен следующим образом:

Иван Иванович Иванов: концепция / идея; методология; администрирование проекта.

Мария Степановна Смирнова: исследование / сбор данных; валидация; создание черновика рукописи.

Алексей Генрихович Петров: формальный анализ; написание — редактирование и доработка рукописи; администрирование данных.

Надежда Мирославна Васильева: разработка программного обеспечения; визуализация данных; финансирование.

ЛИТЕРАТУРА

Косычева, М.А. (2023). Система CRediT для описания авторского вклада. *Health, Food & Biotechnology*, 5(1). <https://doi.org/10.36107/hfb.2023.i5.s169>

Kosycheva, M.A. (2023). The CRediT system for describing author contributions. *Health, Food & Biotechnology*, 5(1). <https://doi.org/10.36107/hfb.2023.i5.s169>

Allen, L., O'Connell, A., & Kiermer, V. (2019). How can we ensure visibility and diversity in research contributions? How the Contributor Role Taxonomy (CRediT) is helping the shift from authorship to contributorship. *Learned Publishing*, 32, 71–74. <https://doi.org/10.1002/leap.1210>

Allen, L., Scott, J., Brand, A., Hlava, M., & Altman, M. (2014). Publishing: Credit where credit is due. *Nature*, 508, 312–313. <https://doi.org/10.1038/508312a>

Характеристика метаболитного комплекса, продуцируемого *L.reuteri* LR1

А. В. Бегунова, Н. А. Жижин

Всероссийский
научно-исследовательский
институт молочной
промышленности, г. Москва,
Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение: Молочнокислые микроорганизмы обладают ценными биотехнологическими и пробиотическими свойствами. Пробиотические свойства часто опосредованы биологически активными метаболитами, продуцируемыми этими микроорганизмами. Способности молочнокислых микроорганизмов к продуцированию биологически активных соединений в последние годы уделяется особое внимание, так как определено их положительное влияние на организм человека. Однако существует огромный пробел в знаниях, касающихся состава метаболитных комплексов, который требует изучения, чтобы обеспечить безопасность их применения.

Цель: Исследование метаболитного комплекса, продуцируемого *L. reuteri* LR1, полученного при культивировании штамма в питательной среде MRS — бульон при температуре $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 24 ч.

Материалы и методы: Объектом исследований являлся бесклеточный супернатант (метаболитный комплекс), полученный при культивировании штамма *Lactobacillus reuteri* LR1 из коллекции ФГАНУ «ВНИМИ». Антимикробную активность МК *L. reuteri* LR1 по отношению к *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 6538, *S. typhimurium* ATCC 14028 определяли методом диффузии в агар. Антиоксидантную активность образцов определяли флуоресцентным методом ORAC. Содержание органических и аминокислот в МК проводили методом капиллярного электрофореза. Идентификацию вторичных метаболитов, присутствующих в МК проводили методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС).

Результаты: Определена биологическая активность МК, продуцируемого *L. reuteri* LR1. Охарактеризован состав бесклеточного метаболитного комплекса, секретируемого *L. reuteri* LR1 при культивировании в питательной среде MRS-бульон при температуре 37°C в течение 24 ч. Подтверждено наличие аминокислот и органических кислот в МК и определено их содержание. Кроме того, определены вторичные метаболиты, присутствующие в МК, некоторые из них обладают подтверждённой биологической активностью.

Выводы: Полученные результаты могут быть полезны для прогнозирования пробиотического потенциала МК, однако необходимо определить вероятную корреляцию между составом МК и его полезными свойствами, что позволит определить новые возможности применения МК, продуцируемых пробиотическими микроорганизмами.

Ключевые слова: метаболитный комплекс, *L. reuteri*, биологическая активность

Корреспонденция:

Анна Васильевна Бегунова,
e-mail: abegunova@yandex.ru

Конфликт интересов:

авторы сообщают
об отсутствии конфликта
интересов.

Поступила: 08.08.2023

Принята: 15.11.2023

Опубликована: 30.11.2023

Copyright: © 2023 Авторы



Для цитирования: Бегунова, А.В., & Жижин, Н.А. (2023). Характеристика метаболитного комплекса, продуцируемого *L.reuteri* LR1. *FOOD METAENGINEERING*, 1(3), 11-20. <https://doi.org/10.37442/fme.2023.3.28>

Characteristics of the Metabolite Complex Produced *L.reuteri* LR1

Anna V. Begunova, Nikolay A. Zhizhin

All-Russian Dairy Research Institute,
Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction: Lactic acid microorganisms have valuable biotechnological and probiotic properties. Probiotic properties are often mediated by biologically active metabolites produced by these microorganisms. The ability of lactic acid microorganisms to produce biologically active compounds has received special attention in recent years, as their positive effect on the human body has been determined. However, there is a huge knowledge gap regarding the composition of metabolite complexes that requires study to ensure their safe use.

Purpose: study of the metabolite complex produced by *L. reuteri* LR1, obtained by cultivating the strain in the MRS broth nutrient medium at a temperature of $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ for 24 hours.

Materials and Methods: The object of research was a cell-free supernatant (metabolite complex) obtained by cultivating the *Lactobacillus reuteri* LR1 strain from the collection of the All-Russian Dairy Research Institute. The antimicrobial activity of MK *L. reuteri* LR1 against *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 6538, *S. typhimurium* ATCC 14028 was determined by the agar diffusion method. The antioxidant activity of the samples was determined using the ORAC fluorescence method. The content of organic and amino acids in LA was determined by capillary electrophoresis. Identification of secondary metabolites present in metabolite complex was carried out using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS).

Results: The biological activity of metabolite complex produced by *L. reuteri* LR1 was determined. The composition of the cell-free metabolite complex secreted by *L.reuteri* LR1 during cultivation in the MRS broth nutrient medium at a temperature of 37°C for 24 hours was characterized. The presence of amino acids and organic acids in LA was confirmed and their content was determined. In addition, secondary metabolites present in metabolite complex have been identified, some of them have confirmed biological activity.

Conclusion: The results obtained may be useful for predicting the probiotic potential of metabolite complex, however, it is necessary to determine the likely correlation between the composition of metabolite complex and its beneficial properties, which will allow us to identify new possibilities for the use of metabolite complex produced by probiotic microorganisms.

Keywords: metabolite complex, *L. reuteri*, biological activity

Correspondence:

Anna Vasilevna Begunova
e-mail: abegunova@yandex.ru

Conflict of interest:

The authors report the absence of a conflict of interest.

Received: 08.08.2023

Accepted: 15.11.2023

Published: 30.11.2023

Copyright: © 2023 The Authors



To cite: Begunova, A.V., & Zhizhin, N.A. (2023). Characteristics of the metabolite complex produced *L.reuteri* LR1. *FOOD METAENGINEERING*, 1(3), 11-20.
<https://doi.org/10.37442/fme.2023.3.28>

ВВЕДЕНИЕ

Высокое качество и безопасность пищевых продуктов всегда были в центре внимания пищевой промышленности и обеспечиваются не только качеством исходного сырья и параметрами технологического процесса, но и внесением различных пищевых добавок. Однако современные потребители хотя и не могут объяснить, как добавки влияют на здоровье, обычно проявляют неприязнь к ним, считая вредными (Żółkiewicz, 2020). По этой причине проводятся исследования по разработке продуктов с использованием натуральных пищевых ингредиентов для обеспечения качества и безопасности продуктов питания (Guimarães, 2020). В настоящее время ученые пытаются получить новые природные сбалансированные комплексы, безопасные для использования в качестве натуральных добавок для обогащения продуктов и/или со свойствами биоконсервантов (Соколова, 2015).

Молочнокислые бактерии с пробиотическими свойствами относятся к натуральным функциональным ингредиентам, используемым при производстве продуктов. Первоначально считалось, что их полезное воздействие заключается в улучшении микробиоты кишечника за счет конкурирования с патогенными бактериями или ингибирования их роста (Abrahamsson, 2009). Позже было показано, что пробиотические микроорганизмы проявляют более специфические эффекты, связанные с продуцированием биологически активных метаболитов (Бегунова, 2021).

Способности молочнокислых микроорганизмов к продуцированию биологически активных ингредиентов в последние годы уделяется особое внимание, так как эти микроорганизмы имеют статус «GRAS» («общепризнанный безопасный») и поэтому могут быть использованы не только в качестве заквасочных культур, но и рассматриваться в качестве продуцентов природных биологически активных молекул (Mora-Villalobos, 2020). Анализ литературы показал, что почти во всех исследованиях, связанных с безопасностью пищевых продуктов, авторы исследовали бесклеточные супернатанты заквасочных и пробиотических микроорганизмов, которые содержали биологически активные вещества (Moradi, 2020). Эти биологически активные бесклеточные супернатанты часто оказывают сходное с пробиотическими микроорганизмами или дополнительное воздействие на здоровье потребителей.

Польза пробиотических микроорганизмов и их бесклеточных супернатантов постоянно подтверждается. Бесклеточные супернатанты представляют собой биоактивные растворимые факторы (продукты метаболизма), вырабатываемые живыми пробиотическими микроорганизмами, и могут проявлять несколько видов биологической активности, включая антимикробную активность (Barros, 2020). Отсутствие способности передавать устойчивость к антибиотикам, отсутствие способности к синтезу биогенных аминов, большой срок хранения, определенный химический состав и безопасность, простота использования и стабильность позволяют потенциально рассматривать бесклеточные супернатанты как ценные пищевые ингредиенты.

Limosilactobacillus reuteri (*L. reuteri*), ранее известная как *Lactobacillus reuteri* является пробиотическим видом, безопасность которого доказана многочисленными клиническими исследованиями (Mu, 2018). Этот вид обитает в различных местах организма и младенцев и взрослых людей, включая желудочно-кишечный тракт, влагалище, грудное молоко человека (Abrahamsson, 2009). Терапевтический потенциал различных штаммов *L. reuteri* изучался при различных заболеваниях, и результаты во многих случаях обнадеживают. Исследования Ang et al показали, что *L. reuteri* облегчает вирусную инфекцию секретируя метаболиты, содержащие противовирусные компоненты (Ang, 2016). Результаты другого исследования убедительно указывают на участие метаболитов *L. reuteri* в иммуномодуляции кишечника (Thomas, 2016). Значительное количество исследований были сосредоточены на определении антимикробной активности *L. reuteri* и бесклеточных супернатантов *L. reuteri*. У бесклеточного супернатанта *L. reuteri* AN417 выявлены антимикробные свойства сходные с действием живых клеток по отношению к *Porphyromonas gingivalis*, который является грамотрицательным, облигатным анаэробом, вызывающим заболевания пародонта (Yang, 2021). Бесклеточный супернатант *L. reuteri* DSM 17938 проявлял противомикробную активность, причем наибольшая эффективность выявлена в отношении грамотрицательных бактерий (Maccelli, 2020). Кроме того, в зависимости от условий культивирования у четырех штаммов *L. reuteri* *in vitro* определили продукцию органических кислот, этанола и реутерина, для которых подтверждены противомикробные свойства (Greifová, 2017). Показано, что синтез этих антимикробных метаболитов и антимикробная

активность полученных бесклеточных супернатантов зависит от используемого штамма и условий культивирования.

Существует огромный пробел в знаниях, касающихся состава метаболитных комплексов, который требует изучения, чтобы обеспечить безопасность их применения. Цель данной работы - исследование метаболитного комплекса (бесклеточного супернатанта) *L. reuteri* LR1, полученного при культивировании штамма в питательной среде MRS - бульон при температуре $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 24 ч.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

Метаболитный комплекс (бесклеточный супернатант), полученный при культивировании штамма *Limosilactobacillus reuteri* LR1 (ранее *Lactobacillus reuteri*) из коллекции Всероссийского научно-исследовательского института молочной промышленности (ФГАНУ «ВНИМИ»).

Оборудование и инструменты

Отделение клеток продуцента бесклеточного метаболитного комплекса проводили с использованием центрифуги Rotanta 46 R (Hettich, Германия). Антиоксидантную активность образцов определяли флуоресцентным методом ORAC с помощью микропланшетного фотометра-флуориметра BioTek Synergy 2 ("BioTek", США).

Определение содержания органических кислот в МК и его аминокислотного состава проводили с использованием системы капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ®-205» (ООО «Люмэкс-маркетинг», Санкт-Петербург, Россия) с ПО «Эльфоран».

Идентификацию вторичных метаболитов проводили методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) с использованием хроматографа модели GC-8860 оснащенный масс-спектрометрическим детектором 5977 B (Agilent Technologies, США). Разделение компонентов было проведено на колонке HP-5 MS длиной 30 м, диаметром 0,25 мм и толщиной пленки 0,25 мкм. Для идентификации полученных аналитов использовалась библиотека NIST 20L.

Процедура исследования

Для получения бесклеточного метаболитного комплекса (МК) в питательную среду MRS-бульон (ООО НПЦ «Биокомпас-С») вносили 3% инокулята *L. reuteri* LR1 и инкубировали 24 ч при температуре $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$. По окончании инкубирования удаляли клетки центрифугированием и получали МК, как описано ранее в работе (Бегуновой, 2023). Затем определяли биологическую активность полученного МК. Антимикробную активность МК *L. reuteri* LR1 определяли методом диффузии в агар. В качестве тест-штаммов использовали *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028. Антиоксидантную активность образцов определяли флуоресцентным методом ORAC, как описано ранее Бегуновой (2021). Содержание органических кислот в МК и его аминокислотный состав проводили с использованием системы капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ®-205» (ООО «Люмэкс-маркетинг», Санкт-Петербург, Россия) с ПО «Эльфоран», следуя подходу Rozhkova (2023).

Для идентификации вторичных метаболитов, присутствующих в МК, продуцируемом *L. reuteri* LR1 при культивировании в питательной среде MRS-бульон в течение 24 ч были приготовлены лиофилизированные образцы. Профиль МК был определен посредством экстракции ацетоном в ультразвуке с последующим упариванием в токе азота. Полученный экстракт растворяли в 1 см³ гексана и проводили идентификацию метаболитного профиля с использованием метода газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС). С использованием библиотеки NIST 20L. Все эксперименты были проведены в трех повторностях и выражены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, кроме анализа ГХ-МС. Построение графиков, таблиц проводили с использованием Microsoft Office (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование метаболитного комплекса (бесклеточного супернатанта), продуцируемого *L. reuteri* LR1 при культивировании в питательной среде MRS - бульон позволит охарактеризовать его состав и обосновать свойства.

При изучении биологической активности МК *L. reuteri* LR1 определяли его антиоксидантную и антимикробную активности (Таблица 1).

А. В. Безунова, Н. А. Жижин

Таблица 1

Биологическая активность МК *L. reuteri* LR1

Образец	Антиоксидантная активность, мкмоль ТЭ/г сухого препарата	Антимикробная активность (диаметр зоны ингибирования, мм)		
		<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>S. typhimurium</i> ATCC 14028	<i>S. aureus</i> ATCC 6538
Контроль (MRS)	121,6 ± 9,7	<5	<5	<5
МК <i>L. reuteri</i> LR1	168,86 ± 5,9	12 ± 1	10 ± 1	11 ± 1

Установлено, что МК *L. reuteri* LR1 обладает выраженной биологической активностью. Учитывая то, что биологическую активность МК обуславливают метаболиты, продуцируемые штаммом во время роста, провели исследования по определению метаболитов, содержащихся в составе МК *L. reuteri* LR1.

Анализ метаболитов

Содержание органических кислот
в МК *L. reuteri* LR1

Лактобациллы синтезируют короткоцепочечные кислоты в результате ферментации углеводов с образованием пирувата гликолитическим путем или фосфокетолазным путем для гетероферментативных бактерий. Данные по содержанию органических кислот в МК, продуцируемом *L. reuteri* LR1 представлены в Таблице 2.

Таблица 2

Профиль органических кислот в МК *L. reuteri* LR1

Наименование образцов	Содержание органических кислот, мг/дм ³		
	Молочная кислота (лактат)	Уксусная кислота (ацетат)	Янтарная кислота (сукцинат)
Контроль	<0,1	211,1 ± 12	<0,1
<i>L. reuteri</i> LR1	5330,0 ± 32	3570,0 ± 21	1110,0 ± 5,5

L. reuteri LR1 является факультативным гетероферментативным микроорганизмом (Suisa, 2022), поэтому в наших условиях культивирования, гидролиз глюкозы, которая является единственным углеводом в MRS - бульоне, проходил с продукцией молочной, уксусной кислот. Наличие ацетата в МК так же может быть результатом метаболизма цитрата, который входит в состав

питательной среды MRS. Похожие результаты показаны в работе Zalánet al. (2010) для некоторых штаммов *Lactobacillus*. Кроме того, показано наличие янтарной кислоты (сукцината), что можно объяснить использованием штаммом *L. reuteri* LR1 цитрата, либо аспаргиновой кислоты в процессе своего роста. Kaneuchi et al. (1988) показали, что *Lactobacillus* способны производить сукцинат из цитрата, подтверждая, что эта особенность характерна для этого вида. Являясь слабыми органическими кислотами, молочная и уксусная кислоты обладают способностью проникать в бактериальные мембраны, что негативно сказывается на основных метаболических процессах и приводит к гибели микроорганизмов (Nataraj, 2020). Действительно, молочная и уксусная кислота обычно считаются биоконсервантами, подавляющими рост как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, дрожжей и плесневых грибов (Axel, 2016). Более того, молочная кислота потенцирует антимикробную активность уксусной кислоты, может действовать как антиоксидант (Horlacher, 2023) и может снижать усвояемость крахмала путем ингибирования амилолитических пищеварительных ферментов (Rul, 2022).

Содержание аминокислот в МК *L. reuteri* LR1

Одними из наиболее изученных натуральных аминокислот, применяемых в пищевых продуктах, являются те, которые производятся молочнокислыми бактериями. Аминокислотный состав питательной среды и МК, полученного через 24 ч культивирования *L. reuteri* LR1 представлен в Таблице 3. Общее содержание аминокислот незначительно снизилось, однако соотношение заменимых и незаменимых аминокислот в процессе накопления МК не изменилось.

Таблица 3

Профиль аминокислот МК *L.reuteri* LR1

Наименование аминокислоты	Контроль	<i>L.reuteri</i> LR1	Δ , %
Незаменимые АК			
Триптофан (Trp)	3,69 $\pm$ 0,6	6,27 $\pm$ 0,9	69,92
Валин (Val)	109,49 $\pm$ 16	115,71 $\pm$ 17	5,68
Лейцин+изолейцин (Leu+Ile)	39,43 $\pm$ 6	34,79 $\pm$ 5,2	-11,77
Лизин (Lys)	26,79 $\pm$ 4	25,78 $\pm$ 3,9	-3,77
Метионин (Met)	101,90 $\pm$ 15	106,58 $\pm$ 16	4,60
Фенилаланин (Phe)	55,88 $\pm$ 8	54,94 $\pm$ 8	-1,67
Треонин (Thr)	48,79 $\pm$ 7	51,00 $\pm$ 7,7	4,53
Условно-незаменимые АК			
Тирозин (Tyr)	69,70 $\pm$ 3,1	70,21 $\pm$ 3,2	0,74
Цистеин (Cys-Cys)	63,23 $\pm$ 9	41,73 $\pm$ 6	-34,01
Гистидин (His)	177,25 $\pm$ 14	183,63 $\pm$ 15	3,60
Аланин (Ala)	149,38 $\pm$ 22	162,00 $\pm$ 24	8,45
Заменимые АК			
Глутаминовая кислота + глутамин (Glu+Gln)	179,38 $\pm$ 27	135,75 $\pm$ 20	-24,33
Аспаргиновая кислота + аспаргин (Asp+Asn)	116,75 $\pm$ 18	99,54 $\pm$ 15	-14,80
Аргинин (Arg)	97,16 $\pm$ 15	108,55 $\pm$ 16	11,73
Пролин (Pro)	209,63 $\pm$ 42	197,25 $\pm$ 39	-5,91
Серин (Ser)	64,69 $\pm$ 4,2	63,91 $\pm$ 4,2	-1,21
Глицин (Gly)	206,38 $\pm$ 9	233,75 $\pm$ 11	13,27

В процессе роста на питательной среде MRS-бульон *L.reuteri* LR1 статистически значимых ($p < 0,05$) изменений содержания аминокислот по сравнению с MRS-бу-

льоном практически не наблюдалось. Исключение составил триптофан, содержание которого в МК возросло на 69,92 %. Кроме того, выявлено статистически значимое снижение цистеина (34,01 %) и глутаминовой кислоты и глутамина (24,3 %), что вероятно связано с использованием *L.reuteri* LR1 этих аминокислот как источника азота.

Увеличение содержания триптофана в бесклеточном МК позволяет предположить, что *L.reuteri* LR1 обладает способностью продуцировать эту аминокислоту внеклеточно. Триптофан является предшественником стимулятора роста серотонина, который выполняет функцию нейромедиатора и отвечает за здоровье нервной системы и эмоциональное поведение человека, считается, что триптофан и его метаболиты являются одним из основных элементов иммунного баланса в кишечнике (Agarkova, 2021). Исследования, проведенные Torkova et al. (2015) подтвердили, что триптофан обладает антиоксидантной активностью, которая выше, чем у тирозина, метионина, цистеина и гистидина. Учитывая, что исследования по применению молочнокислых бактерий для получения внеклеточных аминокислот очень ограничены, необходимы дальнейшие исследования.

Определение вторичных метаболитов МК *L. reuteri* LR1

Профиль летучих соединений сублимированного МК, полученного через 24 ч культивирования *L. reuteri* LR1 в питательной среде MRS - бульон представлены на Рисунках 1, 2.

Рисунок 1

Хроматографический анализ методом ГХ-МС, показывающий пики основных соединений, содержащихся в МК *L. reuteri* LR1

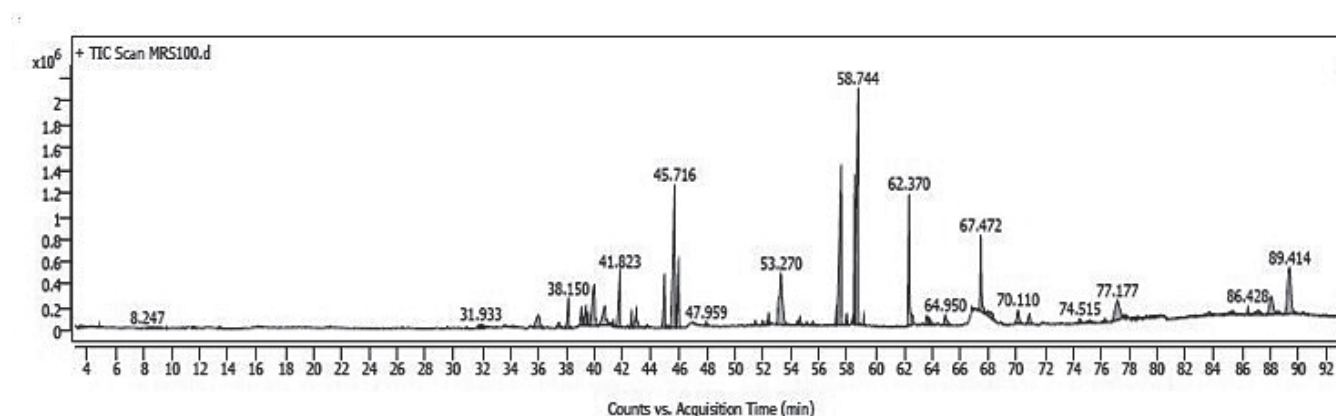
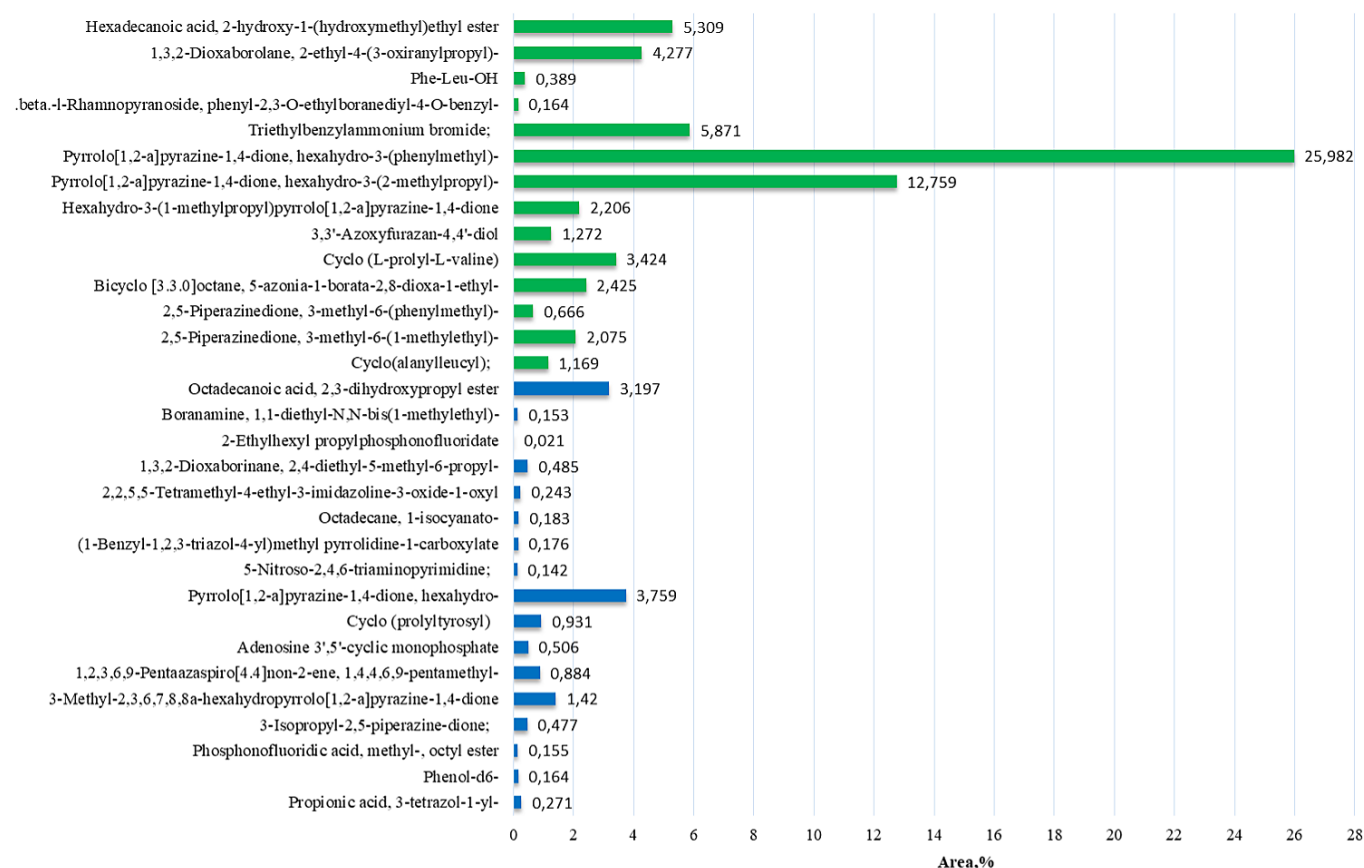


Рисунок 2

Метаболиты, идентифицированные в МК *L. reuteri* LR1



Всего с помощью ГХ-МС в МК *L. reuteri* LR1 было обнаружено 31 органическое соединение, 17 из которых было специфичными для данного штамма в наших условиях культивирования. Среди них особое внимание следует уделить пирроловым соединениям и циклическим пептидам. Некоторые из циклических пептидов, выявленные в МК, обладают биоактивными способностями (Alberdi-Cedeño, 2017), они были обнаружены и в пищевых продуктах, например, в хлебе, пиве, кофе и др. Описано, что циклические дипептиды в зависимости от состава обладают антиоксидантной активностью, способностью ингибировать продукцию афлатоксинов, антимикробной и фунгицидной активностью, антимутагенными свойствами (Alberdi-Cedeño, 2017). Кроме того, пиррольные соединения, например, пирроло[1,2-а]пиазин-1,4-дион, гексагидро-3-(2-метилпропил) обладают антиоксидантными свойствами (Chang, 2021). Аденозин-3',5'-циклический монофосфат необходим для синтеза I –арабиноизомеразы. Hamadah et al. (1972)

выдвинули гипотезу, что его увеличение в тканях головного мозга опосредует антидепрессивное действие электросудорожной терапии. Учитывая то, что биологическая активность соединений связана с их химической структурой, присутствие соединений с антимикробной и антиоксидантной активностью будет способствовать стабильности полученного МК в хранении.

Moradi et al. (2019) охарактеризовали состав бесклеточных супернатантов других видов (*L. salivarius*, *L. casei* 431 и *L. acidophilus* LA5), определив в них такие продукты метаболизма, как короткоцепочечные жирные кислоты, органические кислоты, углеводороды, фенол, аминокислоты, бензойные кислоты, спирт, сахара, пептиды, и т. д., что согласуется с нашими исследованиями.

ВЫВОДЫ

Продуцируемые пробиотическими микроорганизмами метаболитные комплексы известны своей пользой для здоровья и возможностью промышленного применения. Однако не существует единого мнения по поводу их получения и использования. Это связано с тем, что на количество, состав и свойства МК влияют многие факторы. В результате проведенных исследований мы определили биологическую активность МК, продуцируемого *L. reuteri* LR1 во время роста на питательной среде MRS и оценили его метаболический профиль. Показано, что МК, продуцируемый *L. reuteri* LR1 содержит метаболиты, биологическая активность которых описана в литературе. В МК, продуцируемом *L. reuteri* LR1, обнаружены молочная, уксусная и янтарная кислоты, которые обладают антимикробным потенциалом. Другими соединениями, которые были обнаружены и идентифицированы с помощью ГХ-МС, были циклические дипептиды, пиррольные соединения и др., которые также обладают антимикробной и антиоксидантной активностью. Полученные результаты позво-

ляют предположить, что МК *L. reuteri* LR1 потенциально можно рассматривать как ингредиент для обеспечения безопасности пищевых продуктов. При этом стоит отметить, что для обеспечения доказательной базы функциональных свойств определенных компонентов необходимо проводить дополнительные исследования их биоактивных свойств. В дальнейшей работе планируется определить, как содержание этих соединений, продуцируемых *L. reuteri* LR1 во время роста коррелирует с антимикробной, антиоксидантной активностью.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Анна Васильевна Бегунова: концептуализация, проведение исследования, визуализация, анализ результатов, написание-рецензирование и редактирование рукописи.

Жижин Николай Анатольевич: разработка методологии исследования, работа с программным обеспечением, проведение исследования, написание - подготовка черновика рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бегунова, А. В., Жижин Н. А. (2023) Оценка углеводного профиля метаболитного комплекса *Lactocaseibacillus rhamnosus* F. *Пищевая промышленность*, 2, 11–14. <https://doi.org/10.52653/PPI.2023.2.2.002>
- Begunova, A. V., & Zhizhin, N. A. (2023). Evaluation of the carbohydrate profile of the metabolic complex *Lactocaseibacillus rhamnosus* F. *Food Industry*, 2, 11–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.52653/PPI.2023.2.2.002>
- Бегунова, А. В., Савинова, О. С., Моисеенко, К. В., Глазунова, О. А., Рожкова, И. В., & Фёдорова, Т. В. (2021). Характеристика и функциональные свойства лактобацилл, выделенных из кефирных грибков. *Прикладная биохимия и микробиология*, 57(4), 362–373. <https://doi.org/10.31857/S0555109921040036>
- Begunova, A. V., Savinova, O. S., Moiseenko, K. V., Glazunova, O. A., Rozhkova, I. V., & Fedorova, T. V. (2021). Characterization and functional properties of lactobacilli isolated from kefir grains. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 57(4), 362–373. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0555109921040036>
- Соколова, О. В., & Федотова, О. Б. (2015). О возможностях обогащения поликомпонентных кисломолочных продуктов витаминами и аминокислотами в нативной форме. В *Международная научно-практическая конференция, посвященная памяти Василия Матвеевича Горбатова* (No. 1, pp. 430–432). Федеральный научный центр пищевых систем им. ВМ Горбатова РАН.
- Sokolova, O. V., & Fedotova, O. B. (2015). On the possibilities of enriching multicomponent fermented milk products with vitamins and amino acids in their native form. In *The International Scientific and Practical Conference dedicated to the memory of Vasily Matveyevich Gorbatov* (No. 1, pp. 430–432). V.M. Gorbatov Federal Research Center for Food Systems of the Russian Academy of Sciences. (In Russ.)
- Abrahamsson, T. R., Sinkiewicz, G., Jakobsson, T., Fredrikson, M., & Björkstén, B. (2009). Probiotic lactobacilli in breast milk and infant stool in relation to oral intake during the first year of life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 49(3), 349–354. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31818f091b>
- Agarkova, Y., Fedotova, O., & Chilikin, A. (2021, March). The prospect of using natural psychobiotics in dairy products to stabilize the diet. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 677(3), 032051. IOP Publishing. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/677/3/032051>

- Alberdi-Cedeño, J., Ibargoitia, M. L., & Guillén, M. D. (2017). Bioactive compounds detected for the first time in corn oil: Cyclic dipeptides and other nitrogenated compounds. *Journal of Food Composition and Analysis*, 62, 197–204. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.06.005>
- Ang, L. Y. E., Too, H. K. I., Tan, E. L., Chow, T. K. V., Shek, P. C. L., Tham, E., & Alonso, S. (2016). Antiviral activity of *Lactobacillus reuteri* Protectis against Coxsackievirus A and Enterovirus 71 infection in human skeletal muscle and colon cell lines. *Virology Journal*, 13, 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0567-6>
- Axel, C., Brosnan, B., Zannini, E., Peyer, L. C., Furey, A., Coffey, A., & Arendt, E. K. (2016). Antifungal activities of three different *Lactobacillus* species and their production of antifungal carboxylic acids in wheat sourdough. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100, 1701–1711. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-7051-x>
- Barros, C. P., Guimaraes, J. T., Esmerino, E. A., Duarte, M. C. K., Silva, M. C., Silva, R., Ferreira, B., Sant'Ana, A., Freitas, M., & Cruz, A. G. (2020). Paraprobiotics and postbiotics: Concepts and potential applications in dairy products. *Current Opinion in Food Science*, 32, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.12.003>
- Chang, H. M., Foo, H. L., Loh, T. C., Lim, E. T. C., & Abdul Mutalib, N. E. (2021). Comparative studies of inhibitory and antioxidant activities, and organic acids compositions of postbiotics produced by probiotic *Lactiplantibacillus plantarum* strains isolated from Malaysian foods. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 602280. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.602280>
- Greifová, G., Májeková, H., Greif, G., Body, P., Greifová, M., & Dubničková, M. (2017). Analysis of antimicrobial and immunomodulatory substances produced by heterofermentative *Lactobacillus reuteri*. *Folia Microbiologica*, 62, 515–524. <https://doi.org/10.1007/s12223-017-0524-9>
- Guimarães, J. T., Balthazar, C. F., Silva, R., Rocha, R. S., Graça, J. S., Esmerino, E. A., ... & Cruz, A. G. (2020). Impact of probiotics and prebiotics on food texture. *Current Opinion in Food Science*, 33, 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.12.002>
- Hamadah, K. H. G. G. D., Holmes, H., Barker, G. B., Hartman, G. C., & Parke, D. V. W. (1972). Effect of electric convulsion therapy on urinary excretion of 3', 5' cyclic adenosine monophosphate. *British Medical Journal*, 3(5824), 439–441. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5824.439>
- Horlacher, N., Oey, I., & Agyei, D. (2023). Learning from tradition: Health-promoting potential of traditional lactic acid fermentation to drive innovation in fermented plant-based dairy alternatives. *Fermentation*, 9(5), 452. <https://doi.org/10.3390/fermentation9050452>
- Kaneuchi, C., Seki, M., & Komagata, K. (1988). Production of succinic acid from citric acid and related acids by *Lactobacillus* strains. *Applied and Environmental Microbiology*, 54(12), 3053–3056. <https://doi.org/10.1128/aem.54.12.3053-3056.1988>
- Mora-Villalobos, J. A., Montero-Zamora, J., Barboza, N., Rojas-Garbanzo, C., Usaga, J., Redondo-Solano, M., Schroedter, L., Olszewska-Widdrat, A., López-Gómez, J. P. (2020). Multi-product lactic acid bacteria fermentations: A review. *Fermentation*, 6(1), 23. <https://doi.org/10.3390/fermentation6010023>
- Maccelli, A., Carradori, S., Puca, V., Sisto, F., Lanuti, P., Crestoni, M.E., & Grande, R. (2020). Correlation between the antimicrobial activity and metabolic profiles of cell free supernatants and membrane vesicles produced by *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Microorganisms*, 8(11), 1653. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111653>
- Moradi, M., Kousheh, S. A., Almasi, H., Alizadeh, A., Guimarães, J. T., Yilmaz, N., & Lotfi, A. (2020). Postbiotics produced by lactic acid bacteria: The next frontier in food safety. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(6), 3390–3415. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12613>
- Moradi, M., Mardani, K., & Tajik, H. (2019). Characterization and application of postbiotics of *Lactobacillus* spp. on *Listeria monocytogenes* in vitro and in food models. *LWT*, 111, 457–464. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.05.072>
- Mu, Q., Tavella, V. J., & Luo, X. M. (2018). Role of *Lactobacillus reuteri* in human health and diseases. *Frontiers in microbiology*, 9, 757. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00757>
- Nataraj, B. H., Ali, S. A., Behare, P. V., & Yadav, H. (2020). Postbiotics-parabiotics: The new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microbial Cell Factories*, 19(1), 1–22. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01426-w>
- Rozhkova, I. V., Yurova, E. A., & Leonova, V. A. (2023). Evaluation of the Amino Acid Composition and content of organic acids of complex postbiotic substances obtained on the basis of metabolites of probiotic bacteria *Lactocaseibacillus paracasei* ABK and *Lactobacillus helveticus* H9. *Fermentation*, 9(5), 460. <https://doi.org/10.3390/fermentation9050460>
- Rul, F., Béra-Maillet, C., Champomier-Vergès, M. C., El-Mecherfi, K. E., Foligné, B., Michalski, M. C., Milenkovic, D., & Savary-Auzeloux, I. (2022). Underlying evidence for the health benefits of fermented foods in humans. *Food & Function*, 13(9), 4804–4824. <https://doi.org/10.1039/D1FO03989J>
- Suissa, R., Oved, R., Jankelowitz, G., Turjeman, S., Koren, O., & Kolodkin-Gal, I. (2022). Molecular genetics for probiotic engineering: Dissecting lactic acid bacteria. *Trends in Microbiology*, 30(3), 293–306. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.07.007>
- Thomas, C. M., Saulnier, D. M., Spinler, J. K., Hemarajata, P., Gao, C., Jones, S. E., Grimm, A., Balderas, M. A., Burstein, M. D., Morra, C., Roeth, D., Kalkum, M., & Versalovic, J. (2016). FolC2-mediated folate metabolism contributes to suppression of

- inflammation by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Microbiology Open*, 5(5), 802–818. <https://doi.org/10.1002/mbo3.371>
- Torkova, A., Koroleva, O., Khrameeva, E., Fedorova, T., & Tsentalovich, M. (2015). Structure-functional study of tyrosine and methionine dipeptides: An approach to antioxidant activity prediction. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(10), 25353–25376. <https://doi.org/10.3390/ijms161025353>
- Yang, K. M., Kim, J. S., Kim, H. S., Kim, Y. Y., Oh, J. K., Jung, H. W., Park, D., Bae, K. H. (2021). *Lactobacillus reuteri* AN417 cell-free culture supernatant as a novel antibacterial agent targeting oral pathogenic bacteria. *Scientific Reports*, 11(1), 1631. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80921-x>
- Zalán, Z., Hudáček, J., Štětina, J., Chumchalová, J., & Halász, A. (2010). Production of organic acids by *Lactobacillus* strains in three different media. *European Food Research and Technology*, 230, 395–404. <https://doi.org/10.1007/s00217-009-1179-9>
- Żółkiewicz, J., Marzec, A., Ruszczyński, M., Feleszko, W. (2020). Postbiotics — a step beyond pre-and probiotics. *Nutrients*, 12(8), 2189. <https://doi.org/10.3390/nu12082189>

Интенсификация процесса сушки зерна озонородушной смесью

И. В. Баскаков

Воронежский государственный аграрный университет имени императора Петра I, г. Воронеж; Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение: Озон позволяет ослабить связь влаги с зерновкой и, взаимодействуя с её внутренними компонентами, способствует повышению температуры вороха. Благодаря этому зерно до достижения оптимальных параметров необходимо нагревать меньшее время, что обеспечивает сокращение энергоёмкости процесса сушки. При этом отделение влаги от зерновки происходит более интенсивно, поскольку газ в небольших концентрациях улучшает проницаемость клеточных мембран, вызывает структурные преобразования покровных тканей и способствует ориентации молекул воды вокруг атомарного кислорода.

Целью исследования является повышение эффективности функционирования современных зерносушилок посредством использования процесса озонирования.

Материалы и методы: В качестве теоретико-методической основы исследований были использованы работы в области сушки зерна озонородушной смесью ведущих российских и зарубежных учёных, а также собственные исследования. Исследуемые источники охватывают первые упоминания о применении озона при сушке зерна и последующее развитие данной тематики. В обзор были включены издания, из различных баз данных, среди которых можно выделить: РИНЦ, Scopus, Web of Science, Agris, ФИПС.

Результаты: Часовое предварительное озонирование зерна влажностью 26,3 % способствовало снижению содержания влаги на 1,3 % от исходного значения. В то время как в контрольном образце, который предварительной озонной обработке не подвергался, содержание влаги за тот же период не изменилось. Последующая сушка проозонированного зерна позволила за час операции снять на 1,6 % влажности больше, чем у контрольного образца. При этом условия сушки обеих партий зерна были идентичны. Это свидетельствует о том, что вентилирование зерна озонородушной смесью эффективнее, чем его нахождение в буферном силосе без обработки.

Выводы: Предварительная обработка влажного зернового вороха озонородушной смесью до подачи его в зерносушилку интенсифицирует процесс последующей сушки зерна. При исходной влажности зерна 26,3 % часовая озонная обработка с концентрацией озона в озонородушной смеси 8 мг/м³ способствует снижению содержания влаги на 5,4 % за час сушки. При тех же условиях в опыте без обработки за тот же период снижение влажности зерна составило 3,8 %. Следовательно, предложенный способ сушки зерна повысит эффективность функционирования современных зерносушилок.

Ключевые слова: зерно; семена; озонирование; сушка; зерносушилка

Корреспонденция:

Иван Васильевич Баскаков,
e-mail: vasich2@yandex.ru

Конфликт интересов:

автор сообщает
об отсутствии конфликта
интересов.

Поступила: 06.05.2023

Принята: 15.11.2023

Опубликована: 30.11.2023

Copyright: © 2023 Автор



Для цитирования: Баскаков, И.В. (2023). Интенсификация процесса сушки зерна озонородушной смесью. *FOOD METAENGINEERING*, 1(3), 21-32. <https://doi.org/10.37442/fme.2023.3.7>

Intensification of the Grain Drying Process with an Ozone-Air Mixture

Ivan V. Baskakov

Voronezh State Agrarian University
named after Emperor Peter
the Great, Voronezh, Russian
Federation

ABSTRACT

Background: Ozone allows to weaken the connection of moisture with the grain and, interacting with its internal components, contributes to an increase in the temperature of the heap. Due to this, the grain must be heated for less time before reaching optimal parameters, which reduces the energy intensity of the drying process. At the same time, the separation of moisture from the grain occurs more intensively, since the gas in small concentrations improves the permeability of cell membranes, causes structural transformations of the integumentary tissues and promotes the orientation of water molecules around atomic oxygen.

Purpose: Improving the efficiency of modern grain dryers through the use of the ozonation process.

Materials and Methods: The theoretical and methodological basis of the research was the work in the field of grain drying with an ozone-air mixture by leading Russian and foreign scientists, as well as their own research. The sources under study cover the first mentions of the use of ozone in grain drying and the subsequent development of this topic. The review included publications from various databases, among which are: RISC, Scopus, Web of Science, Agris, FIPS.

Results: Hourly preliminary ozonation of grain with a humidity of 26.3 % contributed to a decrease in the moisture content by 1.3 % from the initial value. While in the control sample, which was not subjected to preliminary ozone treatment, the moisture content did not change over the same period. Subsequent drying of the exposed grain allowed for an hour of operation to remove 1.6 % more moisture than that of the control sample. At the same time, the drying conditions of both batches of grain were identical. This indicates that the ventilation of grain with an ozone-air mixture is more effective than its presence in a buffer silo without processing.

Conclusion: Pretreatment of a wet grain heap with an ozone-air mixture before feeding it to the grain dryer intensifies the process of subsequent grain drying. At the initial grain moisture content of 26.3 %, hourly ozone treatment with an ozone concentration in an ozone-air mixture of 8 mg/m³ reduces the moisture content by 5.4 % per hour of drying. Under the same conditions, in the experiment without processing for the same period, the decrease in grain moisture was 3.8 %. Consequently, the proposed method of grain drying increases the efficiency of modern grain dryers.

Keywords: grains; seeds; ozonation; drying; grain dryer

Correspondence:

Ivan Vasilevich Baskakov
e-mail: vasich2@yandex.ru

Conflict of interest:

The author report the absence of a conflict of interest.

Received: 06.05.2023

Accepted: 15.11.2023

Published: 30.11.2023

Copyright: © 2023 The Author



To cite: Baskakov, I.V. (2023). Intensification of the Grain Drying Process with an Ozone-Air Mixture. *FOOD METAENGINEERING*, 1(3), 21-32.
<https://doi.org/10.37442/fme.2023.3.7>

Введение

В XXI веке поиск незагрязняющих природу технологий имеет важное значение. При этом применение озона в различных отраслях народного хозяйства всё более популярно. Озонирование уже используется в медицине, микробиологии, косметологии, жилищно-коммунальном хозяйстве, пищевой и химической промышленности. Всё более широкое распространение газа прослеживается и в сельском хозяйстве. Различные учёные проводили ряд исследований при использовании озона в растениеводстве, садоводстве, животноводстве, птицеводстве, пчеловодстве, а также при хранении, сушке и послеуборочной обработке зерна (Prudente & King, 2002; László et al., 2008; Pereira et al., 2008; Rozado et al., 2008; Ксенз и соавт., 2010; Буханцов, 2012; Пахомов и соавт., 2013; Baskakov et al., 2020).

Уборка сельскохозяйственных культур зачастую происходит в неблагоприятных погодных условиях, когда влажность зерна и семян превышает кондиционные значения. Из-за продолжительного периода вегетации некоторые растения, например кукурузу, на большей территории страны в принципе невозможно убрать без проведения последующей сушки. Довести до кондиционного состояния зерновой материал влажностью свыше 20% за один проход через большинство современных зерносушилок невозможно. Очередная загрузка оборудования посредством вертикальной нории приведёт к дополнительному повреждению зерна в районе 3,3...4,6% (Баскаков, 2019). Поэтому исследования, направленные на повышение интенсификации процесса сушки, актуальны. Кроме того, себестоимость послеуборочной обработки зерна можно существенно уменьшить за счёт снижения энергоёмкости современных зерносушилок посредством применения озоноздушной смеси.

Возможность использования озонирования в сельском хозяйстве было предложено в 80-х годах XX века. Однако до настоящего момента промышленное внедрение газа в отрасль не реализовано. Изначально это было связано со сложной конструкцией озонаторов и высокой себестоимостью процесса. Кроме того, озон в нашей стране относится к наивысшему классу опасности вредных веществ, что также накладывает ряд ограничений на его использование. Современный уровень развития техники позволил создать компактные, относительно недорогие озонаторы, что потребовало пересмотреть отношение к озонным технологиям.

Целью данного исследования являлось повышение эффективности функционирования современных зерносушилок посредством использования процесса озонирования. Задача исследования: определить эффективность предварительного озонирования влажного зернового вороха перед сушкой зерна. Гипотеза исследования: озоноздушная смесь способствовала расширению межклеточных мембран зерновки, что позволило проникнуть озону внутрь и ослабить связь влаги с органическими компонентами зерна, благодаря чему процесс сушки интенсифицировался.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Теоретическое обоснование

В качестве теоретико-методической основы исследований были использованы работы в области сушки зерна озоноздушной смесью ведущих российских и зарубежных учёных, а также собственные исследования. При этом использовались результаты исследований по использованию озоноздушной смеси при сушке зерна, заимствованные из авторских свидетельств (Глущенко и соавт., 1984), патентов на изобретения РФ (Голубкович & Чижиков, 2003; Пахомов и соавт., 2011; Баскаков и соавт., 2019), диссертаций (Троцкая, 1998; Штанько, 2000; Баскаков, 2020), научных статей (Троцкая, 1985; Голубкович и соавт., 2002; László et al., 2008; Pereira et al., 2008; Ксенз и соавт., 2010; Буханцов, 2012; Пахомов и соавт., 2013; Ксенз & Шабанов, 2014; Пахомов и соавт., 2019; Baskakov et al., 2020). Исследуемые источники охватывают первые упоминания о применении озона при сушке зерна и последующее развитие данной тематики. В обзор были включены как отечественные, так и зарубежные исследования, из различных баз данных, среди которых можно выделить: РИНЦ, Scopus, Web of Science, Agris, ФИПС и другие.

Объект исследования

Объектом исследования является процесс взаимодействия зерна с озоноздушной смесью.

Оборудование

При проведении собственных исследований использовали лабораторную установку, оборудованную регулируемым по концентрации озонатором производства ООО «ОЗОН ПРОМ-ТЕХ», генерация озона в котором

происходит благодаря импульсным преобразователям напряжения и частоты из воздуха и лабораторную зерносушилку шахтного типа.

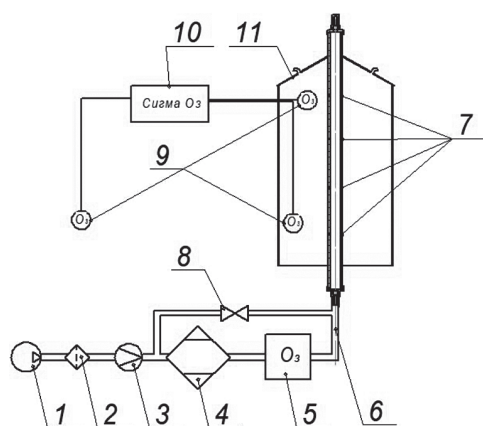
Схема лабораторной установки по озонированию влажного зернового вороха представлена на Рисунке 1. Озонированию подвергалось зерно озимой пшеницы общей массой 30 кг и средней влажностью 27,3 %, которое вентилировали в течение часа озоновоздушной смесью с расходом агента 1 м³/ч и средней концентрацией озона 8 мг/м³. При этом технологический процесс работы комплекса по озонированию зернового вороха протекал следующим образом. Атмосферный воздух безмасляным компрессором 1 через фильтр 2 и расходомер 3 подавался в рефрижераторный осушитель воздуха 4 и далее в озонатор 5. Полученная при этом озоновоздушная смесь по системе аэрации поступала в металлическую ёмкость 11 вместимостью 50 л. Для более равномерного распределения газа нижние отверстия в распределителе 7 имеют меньший диаметр, чем более верхние. В случае необходимости для дополнительного снижения концентрации озона

в озоновоздушной смеси использовали отдельный газопровод, минуящий озонатор, перекрывающийся краном 8. За концентрацией озона следили по газоанализатору «Сигма-О₃», причём два датчика «Сигма-03.ДЭ» располагались внутри камеры озонирования, а третий снаружи для соблюдения уровня ПДК в рабочей зоне человека, который в нашей стране составляет 0,1 мг/м³, что в пять раз больше, чем максимально зафиксированные значения в период эксперимента 0,02 мг/м³. В качестве контрольного образца использовали такую же партию зерна исходной влажностью 27,3 %, находящуюся в помещении при температуре 25 °С и не подвергающуюся озонированию.

Контрольный образец и проозонированное зерно в одинаковых пропорциях были загружены в лабораторную шахтную зерносушилку, изображённую на Рисунке 2. При этом внутренняя шахта 10 разделена перегородками 2 на два независимых отсека, исключающих возможность смешивания продуктов сушки. Загрузка и выгрузка образцов проводилась через одинаковые полчасовые промежутки времени равными

Рисунок 1

Схема лабораторной установки по озонированию влажного зернового вороха

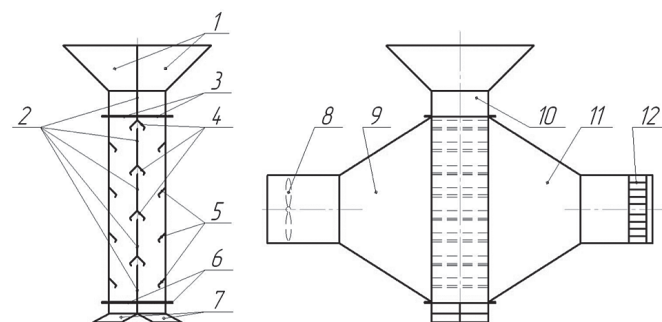


Примечание. 1 — компрессор; 2 — фильтр; 3 — расходомер; 4 — осушитель воздуха; 5 — озонатор; 6 — газопровод; 7 — распределитель; 8 — кран; 9 — датчик Сигма-03.ДЭ; 10 — газоанализатор Сигма О₃; 11 — ёмкость.

Адаптировано из "Совершенствование технологии послеуборочной обработки и хранения зернового материала", автор И.В. Баскаков, 2020, дисс. д. с. х. н., с. 109. Copyright 2020 Баскаков И.В.

Рисунок 2

Схема лабораторной шахтной зерносушилки



Примечание. 1 — загрузочный бункер; 2 — перегородки; 3 и 6 — загрузочные и выгрузные заслонки; 4 — подводящие короба горячего воздуха; 5 — отводящие короба отработанного воздуха; 7 — отводящие патрубки сухого зерна; 8 — вентилятор; 9 — камера влажного воздуха; 10 — шахта, разделённая на два независимых потока зерна; 11 — камера горячего воздуха; 12 — нагревательный элемент.

Адаптировано из "Совершенствование технологии послеуборочной обработки и хранения зернового материала", автор И.В. Баскаков, 2020, дисс. д. с. х. н., с. 143. Copyright 2020 Баскаков И.В.

порциями. Условия сушки заранее проозонированного зерна и контрольного образца были абсолютно одинаковыми.

В ходе проведения эксперимента температура агента сушки в камере нагретого воздуха 11 (Рисунок 2) в среднем составляла 55°C с кратковременным диапазоном варьирования 49,1...59,9°C. После прохождения слоя зерна данный параметр снижался до $23,1 \pm 0,5$ °C.

Обработка экспериментальных данных

При обработке полученных результатов исследований использовали методы статистической обработки данных Microsoft Office Excel.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Учёные, заложившие основы исследований эффективности работы зерносушилок посредством использования озонородушной смеси в качестве сушильного агента, выявили, что проникновение озона внутрь зерна происходит по закону диффузии газов (Троцкая, 1985). При этом окислитель вступает в ряд химических реакций, которые сопровождаются выделением тепла. Благодаря этому снижается энергоёмкость процесса сушки, так как для нагревания зернового материала до оптимальной температуры требуется меньше времени. В конечном итоге, озон способствует подогреванию зерна изнутри, тем самым, повышая коэффициент диффузии влаги и ускоряя парообразование. В результате количество теплоты, необходимой для отрыва молекул воды в процессе сушки, снижается на 20...60% (Глуценко и соавт., 1984; Троцкая, 1985; Голубкович и соавт., 2002; Буханцов, 2012; Пахомов и соавт., 2013).

Процесс сушки посредством озонородушной смеси можно разбить на три этапа. Сначала озон, взаимодействуя с органическими веществами на поверхности зерна, способствует выводу излишней влаги за счёт ориентации молекул воды вокруг атомарного кислорода, что облегчает их вынос воздушным потоком. Затем газ улучшает проницаемость клеточных мембран и вызывает структурные преобразования покровных тканей. Благодаря этому влага из внутренних слоёв более интенсивно продвигается к поверхности зерна. На последнем этапе сушки производится вывод сорбционно-связанных молекул воды за счёт ослабления дипольных связей.

Сушка зерна посредством применения озонородушной смеси способствует снижению времени процесса. Однако данное влияние у различных растений отличается. Из зерновых культур наибольшая скорость сушки зерна наблюдается у овса и ячменя, а наименьшая у пшеницы и ржи в диапазоне концентрации озона 2...11 мг/м³. Это объясняется особенностями строения семени данных растений и разной скоростью проникновения озона внутрь конкретной зерновки. По этой же причине в начале экспериментов влияние озонородушной смеси на снижение влажности зерна не прослеживается и находится в диапазоне погрешности измерений (Глуценко и соавт., 1984; Троцкая, 1985). Существенное снижение процента снятой влаги наблюдается только после насыщения зерна озоном. Поскольку внутреннее строение зерновки и условия проведения опытов напрямую влияют на диффузию газа внутрь семени, то эффективность процесса озонирования зависит от исходного состояния вороха и режимов процесса. В целом обработка зерна озонородушной смесью сокращало время его доведения до кондиционного состояния у всех исследуемых зерновых культур от 1,3 до 2,5 раз (Рисунок 3).

Анализ результатов исследований Глуценко и соавт. (1984) и Троцкая (1985) по снижению влажности зерна зерновых культур со временем сушки с достаточной точностью описываются полиномиальной зависимостью второй степени

$$W = -k_1 \cdot t^2 - k_2 \cdot t + k_3, \quad (1)$$

где W — влажность зерна, %;

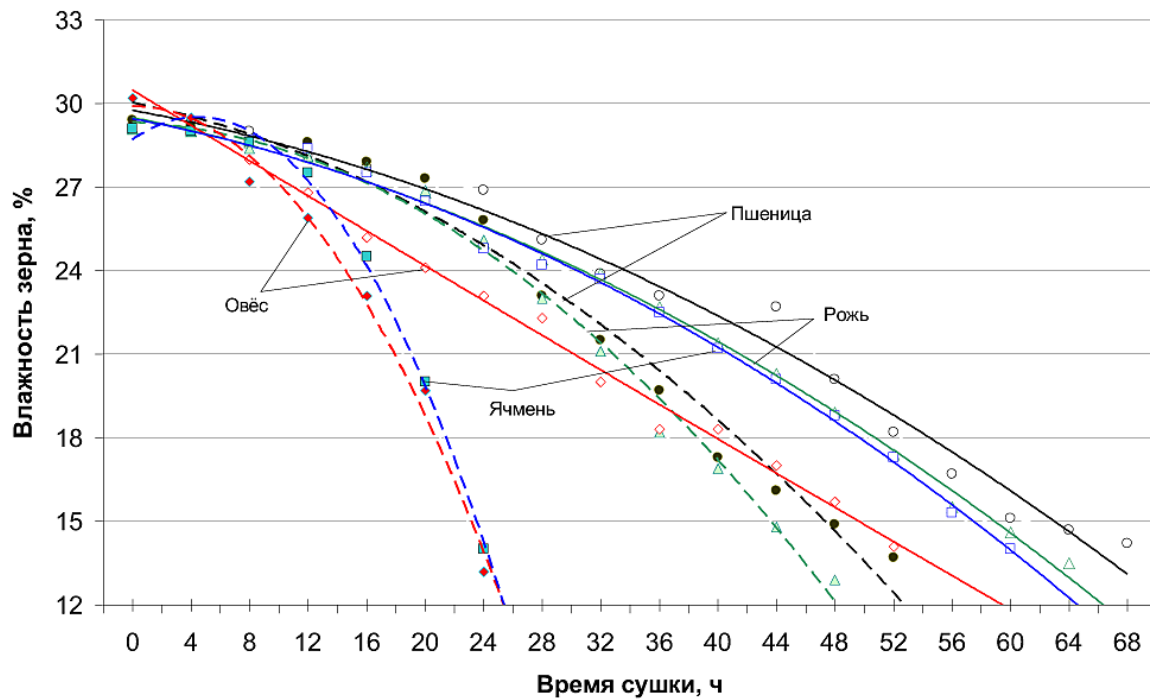
t — время сушки, ч;

k_1, k_2, k_3 — коэффициенты.

Значения коэффициентов k_1, k_2, k_3 представлены в Таблице 1. В целом просматривается некоторая тенденция в изменении их величины при воздействии в качестве сушильного агента озонородушной смеси. Коэффициент k_1 при сушке зерна с использованием подогретого воздуха колеблется в диапазоне -0,043... -0,001. Применение в качестве сушильного агента озонородушной смеси уменьшает данный множитель в 0,004...0,48 раз. Коэффициент k_2 наоборот увеличивается при сушке зерна с использованием озона по сравнению с контрольными образцами. Свободный член уравнения при применении процесса озонирования, как правило, уменьшается или практически не изменяется (Baskakov et al., 2020).

Рисунок 3

Результаты сушки зерна озонородушной смесью и воздухом в бункере активного вентилирования



Примечание. — сушка воздухом; - - - сушка озонородушной смесью. Адаптировано из 'Способ сушки семян зерновых культур', авторы Н.А. Глущенко, Л.Ф. Глущенко и Т.П. Троцкая, 1984, А.с. № 1095899 СССР, МПК А01F 25/08 (2000/01).

Таблица 1

Уравнения регрессии при сушке зерна озонородушной смесью и воздухом в бункере активного вентилирования

Культура	Сушка с использованием	Уравнение регрессии	Коэффициент достоверности аппроксимации R^2
Пшеница	Воздуха	$W = -0,0346 \cdot t^2 - 0,3217 \cdot t + 30,107$	0,9864
	Озонородушной смеси	$W = -0,0714 \cdot t^2 - 0,2802 \cdot t + 30,366$	0,981
Рожь	Воздуха	$W = -0,0381 \cdot t^2 - 0,3465 \cdot t + 29,879$	0,9961
	Озонородушной смеси	$W = -0,111 \cdot t^2 - 0,1209 \cdot t + 29,308$	0,9912
Ячмень	Воздуха	$W = -0,0422 \cdot t^2 - 0,3139 \cdot t + 29,81$	0,9962
	Озонородушной смеси	$W = -0,6405 \cdot t^2 + 2,7167 \cdot t + 26,614$	0,9959
Овёс	Воздуха	$W = -0,0019 \cdot t^2 - 1,2744 \cdot t + 31,752$	0,9946
	Озонородушной смеси	$W = -0,4464 \cdot t^2 + 0,9036 \cdot t + 29,429$	0,9892

Примечание. Адаптировано из 'Способ сушки семян зерновых культур', авторы Н.А. Глущенко, Л.Ф. Глущенко и Т.П. Троцкая, 1984, А.с. № 1095899 СССР, МПК А01F 25/08 (2000/01).

Исследования Глущенко и соавт. (1984) и Троцкая (1985) свидетельствуют, что озонородушная смесь способствует интенсификации процесса сушки зерна в бункерах активного вентилирования у всех исследуемых зерновых культур. Однако наиболее явно действие

озона наблюдается на овсе и ячмене, а наименее — на ржи и пшенице. Это может быть объяснено разной структурой зерновки. Наименьший эффект наблюдался у озимой пшеницы, которое, как известно, имеет самое плотное зерно с натурой 730...740 г/л. Чуть

более эффективно происходила сушка ржи, натура зерна у которой колеблется в диапазоне 690...710 г/л. Зерно ячменя ещё лучше подвергалось сушке активным вентилированием и соответственно его натура 545...605 г/л. Наилучшие показатели были достигнуты на овсе с натурой 460...540 г/л.

При сушке зерна в зерносушилках процесс протекает более стремительно (см. Рисунок 4), поскольку температура агента сушки в них гораздо выше, чем при вентилировании. Эксперимент проводили на тритикале. Зерно исходной влажностью 29% довели до кондиционного состояния в стандартной зерносушилке за шесть часов. Использование озоновоздушной смеси позволило сократить время сушки на 2 часа.

При этом процесс сушки в стандартной зерносушилке всё также можно описать полиномиальной зависимо-

стью (1) второй степени. Однако коэффициенты k_1, k_2, k_3 приобретают другие значения (Таблица 2).

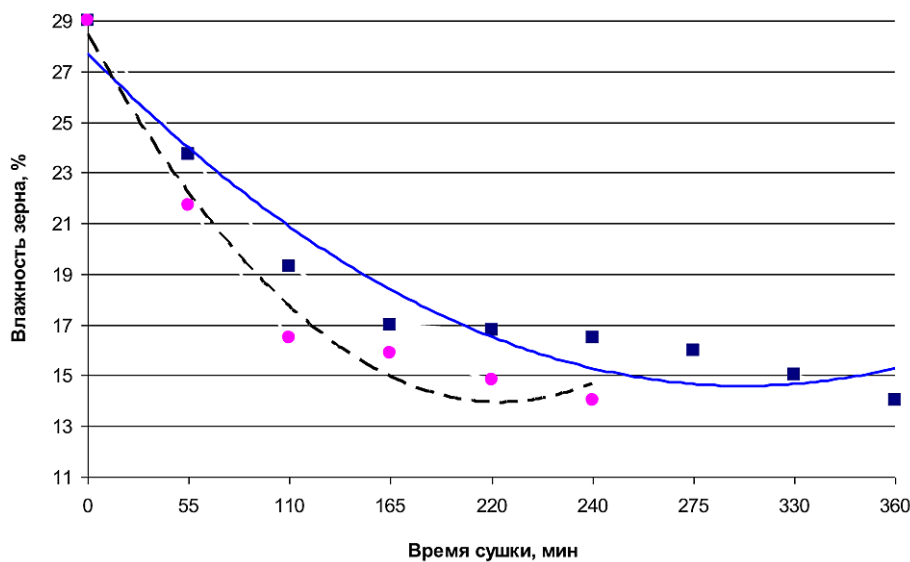
Глуценко и соавт. (1984) и Троцкой (1985) показали, что на эффективность процесса сушки влияет концентрация озона в озоновоздушной смеси. Изменение скорости сушки зерна зерновых культур от концентрации озона в озоновоздушной смеси, с достаточной точностью описываются полиномиальной зависимостью третьей степени

$$V = -m_1 \cdot C^3 + m_2 \cdot C^2 + m_3 \cdot C + m_4, \quad (2)$$

где V — скорость сушки зерна данной культуры, %/час;
 C — концентрация озона в озоновоздушной смеси, мг/м³;
 m_1, m_2, m_3, m_4 — коэффициенты (Таблица 3).

Рисунок 4

Результаты сушки зерна тритикале озоновоздушной смесью и воздухом



Примечание. — сушка воздухом; — — — — сушка озоновоздушной смесью. Адаптировано из 'Электроактивирование процессов сушки растительных материалов', автор Т.П. Троцкая, 1998, Дисс. д. тех. н., с. 138. Copyright 1998 Троцкая Т.П.

Таблица 2

Уравнения регрессии при сушке зерна озоновоздушной смесью и воздухом в шахтной зерносушилке

Культура	Сушка с использованием	Уравнение регрессии	Коэффициент достоверности аппроксимации R^2
Тритикале	Воздуха	$W = 0,3106 \cdot t^2 - 4,6594 \cdot t + 32,05$	0,94
	Озоновоздушной смеси	$W = 0,8732 \cdot t^2 - 8,8639 \cdot t + 36,43$	0,98

Таблица 3

**Зависимость изменения скорости сушки зерна озонородушной смесью в бункере активного вентилирования
в зависимости от концентрации озона**

Культура	Уравнение регрессии	Коэффициент достоверности аппроксимации R^2
Овёс	$V = -0,0111 \cdot C^3 + 0,089 \cdot C^2 + 0,1359 \cdot C + 0,2086$	0,9541
Ячмень	$V = -0,0172 \cdot C^3 + 0,1856 \cdot C^2 - 0,2986 \cdot C + 0,4086$	0,9868
Рожь	$V = -0,0183 \cdot C^3 + 0,2201 \cdot C^2 - 0,5437 \cdot C + 0,4829$	0,9935
Пшеница	$V = -0,0167 \cdot C^3 + 0,2033 \cdot C^2 + -0,5471 \cdot C + 0,5686$	0,9809

Примечание. Адаптировано из 'Электроактивирование процессов сушки растительных материалов', автор Т.П. Троцкая, 1998, Дисс. д. тех. н. стр. 138. Copyright 1998 Троцкая Т.П.

Следовательно, наряду со структурой зерновки концентрация озона в озонородушной смеси также оказывает существенное влияние на процесс сушки зерна.

В большинстве современных зерносушилках за один проход зерносмеси можно снизить её влажность не более чем на 6 %. Более длительное нахождение зернового материала в сушильной колонне приводит к потере качественных показателей зерна из-за его перегрева. При этом допустимая температура сушки товарного и кормового сырья определяется из условия сохранения потребительских и технологических свойств, а при обработке семян предельный нагрев назначается с учётом сохранения энергии прорастания и всхожести. Использование в качестве сушильного агента озонородушной смеси позволит повысить процент снятой влаги за один пропуск через зерносушилку.

Подобные исследования проводились в РУП «Научно-практический центр НАН Беларуси по продовольствию». Зерно исходной влажностью 24...25 % сушили на колонковой зерносушилке СЗК-15. Причём в качестве сушильного агента использовали как обычный воздух, так и озонородушную смесь. Довести зерно до кондиционного состояния в стандартной зерносушилке удалось только за два цикла. При этом влажность продукта после первого пропуска варьировалась в диапазоне 19...22 %, а после второго — 11...13 %. Время, затрачиваемое на один цикл, составляло 2,0...2,8 часа. Применение в качестве сушильного агента озонородушной смеси позволило просушить зерно до влажности 12...13 % за один пропуск через зерносушилку. Благодаря чему производительность оборудования увеличилась в 35,7...50 %, а также снизился удельный расход топлива (Троцкая и соавт., 2008). Таким образом, за один цикл сушки при использовании озонородушной смеси

удалось снять до 12 % влажности зерна и исключить из технологической линии дополнительный подъём материала вертикальной норией, что позволило снизить травмирование зерна.

Повышение производительности отмечено и на других типах зерносушилок. Так, зерноградские учёные высушивали зерно ячменя исходной влажностью 26,2 % на башенной сушилке СБВС-5. При этом увеличение производительности оборудования при использовании в качестве сушильного агента подогретой до температуры 48 °С озонородушной смеси составило 1,9 раза по сравнению со стандартной зерносушилкой. Длительность процесса сократилось на 53 % (Ксенз и соавт., 2010).

В целом применение озонородушной смеси в качестве сушильного агента показало свою эффективность. Однако вопрос обеспечения безопасности процесса остался нерешённым, так как зерносушилки не имеют замкнутого воздушного контура и газ свободно выходит из неё, негативно влияя на здоровье человека и животных. Поэтому практического применения данная технология сушки не нашла. Высокая эффективность процесса сушки с применением озонородушной смеси подтолкнула многих ученых проводить дальнейшие исследования и совершенствовать способ обработки и оборудование (Штанько, 2000; Голубкович и соавт., 2002; Ксенз и соавт., 2010; Пахомов и соавт., 2011; Буханцов, 2012; Баскаков и соавт., 2019).

В ФГБОУ ВО Воронежский ГАУ был запатентован способ сушки зерновых материалов (Баскаков и соавт., 2019), который состоит из двух этапов: предварительное озонирование влажного зернового вороха и последующая сушка обработанного озонородушной смесью зерна

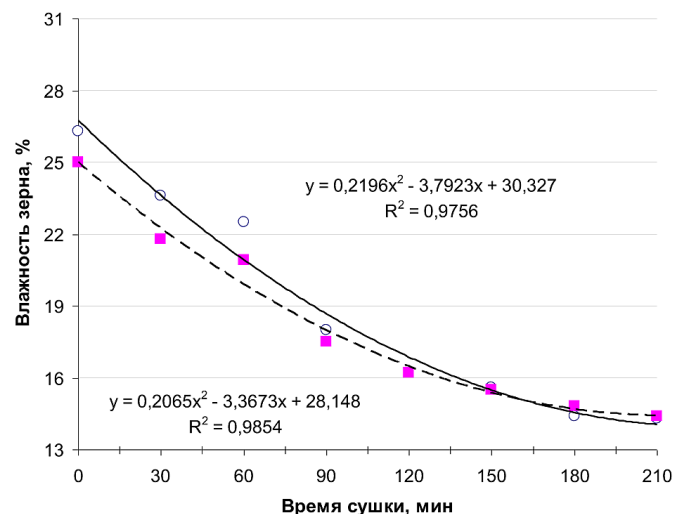
на серийных шахтных зерносушилках. Это позволит устранить недостаток ранее проведённых исследований, так как обработка будет проводиться в достаточно герметичном буферном силосе, а в местах возможных утечек газа следует установить катализаторы, разлагающие остаточный озон.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение озоновоздушной смеси при сушке зерна доказало свою эффективность, однако дискуссионным остаётся вопрос режимов проведения операции. Поскольку затраты на доведение зерна до кондиционного состояния по влажности являются существенными, то необходимо совершенствовать режимные параметры работы как озонатора, так и зерносушилki. Поэтому на основе проведённого литературного обзора и его анализа была выдвинута идея, что возможно озонировать на всём протяжении сушки не надо. Обработку зерна озоном необходимо проводить заранее в буферных металлических силосах, которые предусмотрены на большинстве зерносушильных комплексах. Оснастить их системой озонирования не составит большого труда и денежных затрат. Это позволит расширить межклеточные мембраны, ослабить связь молекул воды с органическими компонентами зерновки, подтянув их к периферии зерна. Причем при небольших значениях влажности зерна (16...17%) вентилирование озоновоздушной смесью позволит довести его до кондиционного состояния без использования зерносушилki. В случае чрезмерного содержания влаги в зерновом

Рисунок 5

Результаты сушки зерна озимой пшеницы в лабораторной шахтной зерносушилке с предварительным озонированием влажного вороха



Примечание. — сушка контрольного образца;
- - - сушка проозонированного образца

материале сушка заранее проозонированного вороха будет протекать более эффективно и с меньшими энергетическими затратами. С целью подтверждения данной гипотезы был проведен эксперимент, результаты которого представлены в Таблице 4 и на Рисунке 5.

Таблица 4

Результаты эксперимента по определению влияния предварительной обработки зерна озимой пшеницы озоновоздушной смесью на эффективность его сушки

Время сушки, мин	Контрольный, необработанный образец зерна		Экспериментальная партия зерна после часовой вентиляции озоновоздушной смесью	
	Влажность, %	Температура, °C	Влажность, %	Температура, °C
0	26,3	25,4	25,0	26,0
30	23,6	26,7	21,8	26,8
60	22,5	24,0	20,9	23,7
90	18,0	23,8	17,5	23,8
120	16,2	24,5	16,2	23,9
150	15,6	23,8	15,5	24,5
180	14,4	24,1	14,8	24,3
210	14,3	24,4	14,4	25,1

В результате предварительной обработки влажного зернового вороха озонородоушной смесью зерно после озонирования снизило влажность до 25 %. При этом в контрольном образце данный параметр составил 26,3 %. Анализ результатов эксперимента доказывает, что действие озона, в основном, прослеживается на протяжении первого часа. За 30 минут сушки влажность в экспериментальной партии зерна снизилась на 3,8 %, что составляет 12,8 % по отношению к первоначальному значению. В контрольном образце за полчаса сушки удалось снизить наличие влаги на 2,7 % или на 10,3 % относительно начала опыта. Это свидетельствует о том, что предварительное озонирование влажного вороха способствует ускорению водоотдачи в начальный период сушки на 1,1 % при заданных параметрах или на 2,5 % по отношению к первоначальному значению. Впоследствии озон разложился и далее процесс протекал со схожими параметрами.

При исходной влажности зерна 26,3 % снимать за один проход более 4...5 % влаги нельзя из-за резкого снижения качественных показателей. Как видно из таблицы 4, показателя в 20,9 % при предварительном озонировании удалось добиться за час сушки. В то время как использование традиционного способа способствовало снижению влажности за тот же период до 22,5 %. Следовательно, предварительное озонирование влажного зернового вороха производит интенсификацию процесса последующей сушки на зерносушилках. При столь высоком содержании влаги необходимо ворох отправить на отводолаживание в буферный силос, где опять следует провести его озонную обработку и цикл сушки повторить.

Согласно результатам данного исследования, во первых, часовое озонирование способствует снижению влажности зернового вороха на 1,3 % от исходного значения 26,3 %. Это свидетельствует о том, что вентилирование озонородоушной смесью в заданных условиях эффективнее, чем нахождение зерна в буферном силосе без обработки. Во-вторых, предварительное часовое озонирование способствует абсорбции озона в зерне, что в начальный период сушки позволило за час снять на 1,6 % влажности больше, чем у контрольного образца. Следовательно, предложенный способ сушки, включающий два этапа — предварительное озонирование влажного зерна и последующую её сушку является эффективным и следует расширять подобные исследования для уточнения практических рекомендаций по его использованию.

Таким образом, целесообразность озонирования металлических силосов влажного зерна перед сушкой на стан-

дартных зерносушилках прослеживается. Однако для повышения эффективности процесса необходимо провести ряд исследований по определению влияния концентрации озона и времени обработки на абсорбцию газа зерновым ворохом. Возможно, интенсифицировать сушку удалось и из-за снижения температуры сушильного агента. Подобный вывод сделан на основе данных Ксенз и др. (2013) об ускорении распада озона при температуре выше 38 °C. Немаловажным является и тот факт, что снижение температуры сушильного агента и времени сушки приведёт к значительной экономии энергоресурсов. Посредством серии опытов предстоит определить, насколько процесс сушки на стационарных шахтных и жалюзийных сушилках заранее озонированного зерна в силосах будет менее энергоёмким? При этом для обеспечения безопасности исследований необходимо оборудование оснастить датчиками превышения предельно-допустимой концентрации озона в рабочей зоне, а в возможных местах утечек смонтировать соответствующие катализаторы. Одновременно силосные зернохранилища и механизмы загрузки-выгрузки нужно максимально загерметизировать.

ВЫВОДЫ

Применение предварительной обработки влажного зернового вороха озонородоушной смесью интенсифицирует процесс последующей сушки зерна. За один пропуск с исходной влажности зерна 26,3 % за один час сушки удалось снизить его влажность на 5,4 %, в то время как в опыте без обработки за тот же период снижение влажности зерна составило 3,8 %. Это существенно ускорит процесс, снизив энергозатраты и время сушки. Следовательно, повысит эффективность функционирования современных зерносушилок посредством использования процесса озонирования. Применение силосов, оборудованных системой аэрации и озонаторной установкой, позволит содержать полусухое зерно без дополнительной операции сушки, поскольку вентилирование силосных зернохранилищ озонородоушной смесью позволяет снизить влажность вороха.

Необходимо расширять экспериментальную базу, что в последствии позволит дать практические рекомендации по применению предложенного способа сушки зерна на предприятиях АПК и внедрить его в производство.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Баскаков, И.В. (2019). *Совершенствование технологии послеуборочной обработки и хранения зернового материала* [Дисс. д. с-х. наук]. Воронежский государственный аграрный университет.
- Baskakov, I.V. (2019). *Improvement of technology for post-harvest processing and storage of grain material* [Doctoral dissertation in Agricultural Sciences]. Voronezh State Agrarian University. (In Russ.)
- Баскаков, И.В., Оробинский, В.И., Гиевский, А.М., Гулевский, В.А., Чернышов, А.В., & Чернова, О.В. (2019). *Способ сушки зернового материала*. Патент на изобретение № 2709712 С1 РФ, МПК А01F 25/08.
- Baskakov, I.V., Orobinsky, V.I., Gievsky, A.M., Gulevsky, V.A., Chernyshov, A.V., & Chernova, O.V. (2019). *Method of drying grain material*. Patent No. 2709712 С1 RF, IPC A01F 25/08. (In Russ.)
- Буханцов, К.Н. (2012). Озон и аэроионы: возможности и проблемы использования для сушки зерна (Часть 1). *Хранение и переработка сельхозсырья*, 8, 11–17.
- Bukhantsov, K.N. (2012). Ozone and Aeroions: Opportunities and Problems of Use for Grain Drying (Part 1). *Storage and Processing of Agricultural Raw Materials*, 8, 11–17. (In Russ.)
- Буханцов, К.Н. (2012). Озон и аэроионы: возможности и проблемы использования для сушки зерна (Часть 2). *Хранение и переработка сельхозсырья*, 9, 13–16.
- Bukhantsov, K.N. (2012). Ozone and Aeroions: Opportunities and Problems of Use for Grain Drying (Part 2). *Storage and Processing of Agricultural Raw Materials*, 9, 13–16.
- Буханцов, К.Н. (2012). Озон и аэроионы: возможности и проблемы использования для сушки зерна (Часть 3). *Хранение и переработка сельхозсырья*, 10, 18–20.
- Bukhantsov, K.N. (2012). Ozone and Aeroions: Opportunities and Problems of Use for Grain Drying (Part 3). *Storage and Processing of Agricultural Raw Materials*, 10, 18–20.
- Глушченко, Н.А., Глушченко, Л.Ф., & Троцкая, Т.П. (1984). *Способ сушки семян зерновых культур*. Авторское свидетельство № 1095899 СССР, МПК А01F 25/08 (2000/01).
- Glushchenko, N.A., Glushchenko, L.F., & Trotskaya, T.P. (1984). *Method of drying cereal seeds*. Author's certificate No. 1095899 USSR, IPC A01F 25/08 (2000/01). (In Russ.)
- Голубкович, А.В., Рудобашта, С.П. & Нуриев, Н.Н. (2002). Энергосбережение при активном вентилировании и низкотемпературной сушке зерна озono-воздушной смесью. *Хранение и переработка сельхозсырья*, 8, 59–60.
- Golubkovich, A.V., Rudobashta, S.P. & Nuriev, N.N. (2002). Energy saving in active ventilation and low-temperature drying of grain with an ozone-air mixture. *Storage and Processing of Agricultural Raw Materials*, 8, 59–60. (In Russ.)
- Голубкович, А.В. & Чижиков, А.Г. (2003). *Способ сушки зерна и семян*. Патент на изобретение РФ № 2196417 РФ, МПК А01F 25/00, А01F 25/08, А01F25/22, А23В 9/08, А23В 8/18.
- Golubkovich, A.V. & Chizhikov, A.G. (2003). *Method for drying grain and seeds*. Patent of the Russian Federation No. 2196417, IPC A01F 25/00, A01F 25/08, A01F25/22, A23B 9/08, A23B 8/18. (In Russ.)
- Ксенз, Н.В., Леонтьев, Н.Г. & Сидорцов, И.Г. (2013). Энергосбережение в технологиях сельскохозяйственного производства за счёт использования озonoвоздушных смесей. *Праці Таврійського державного агротехнологічного університету*, 13, 53–59.
- Ksenz, N.V., Leontiev, N.G., & Sidortsov, I.G. (2013). Energy saving in agricultural production technologies through the use of ozone-air mixtures. *Works of the Tavria State Agrotechnological University*, 13, 53–59. (In Russ.)
- Ксенз, Н.В., Попандопуло, К.Х., Сорокин, Б.Н. & Сидорцов, И.Г. (2010). Энергосберегающая технология сушки зерна. *Вестник аграрной науки Дона*, 2, 11–16.
- Ksenz, N.V., Popandopulo, K.H., Sorokin, B.N., & Sidortsov, I.G. (2010). Energy-saving technology for grain drying. *Bulletin of Agrarian Science of Don*, 2, 11–16. (In Russ.)
- Ксенз, Н.В. & Шабанов, Н.И. (2014). Способы снижения энергоёмкости процесса сушки семян зерновых культур использованием электрофизических. *Вестник АПК Ставрополя*, 2(14), 48–51.
- Ksenz, N.V. & Shabanov, N.I. (2014). Methods to reduce the energy intensity of the process of drying cereal seeds using electrophysical means. *Bulletin of the Agro-Industrial Complex of Stavropol*, 2(14), 48–51. (In Russ.)
- Ксенз, Н.В., Белоусов, А.В., Леонтьев, Н.Г. & Сидорцов, И.Г. (2014). Озоновооздушная смесь как эффективный инструмент для сушки зерна. *Международный сельскохозяйственный журнал*, 4, 49–50.
- Ksenz, N.V., Belousov, A.V., Leontiev, N.G. & Sidortsov, I.G. (2014). Ozone-air mixture as an effective tool for grain drying. *International Agricultural Journal*, 4, 49–50. (In Russ.)

- Пахомов, В.И., Максименко, В.А. & Буханцов, К.Н. (2011). *Способ сушки зерновых материалов*. Патент на изобретение РФ № 2422741 C1, МПК F26B 3/14.
- Pakhomov, V.I., Maksimenko, V.A. & Bukhantsov, K.N. (2011). *Method of drying grain materials*. Patent of the Russian Federation No. 2422741 C1, IPC F26B 3/14. (In Russ.)
- Пахомов, В.И., Максименко, В.А. & Буханцов, К.Н. (2013). Энергосберегающая технология комбинированной высокотемпературной конвективной сушки и озонОВОЗДУШНОЙ обработки зерна (Часть 1). *Хранение и переработка сельхозсырья*, (5), 19–25.
- Pakhomov, V.I., Maksimenko, V.A. & Bukhantsov, K.N. (2013). Energy-saving technology of combined high-temperature convective drying and ozone-air treatment of grain (Part 1). *Storage and Processing of Agricultural Raw Materials*, (5), 19–25. (In Russ.)
- Пахомов, В.И., Максименко, В.А. & Буханцов, К.Н. (2013). Энергосберегающая технология комбинированной высокотемпературной конвективной сушки и озонОВОЗДУШНОЙ обработки зерна (Часть 2). *Хранение и переработка сельхозсырья*, (6), 23–27.
- Pakhomov, V.I., Maksimenko, V.A. & Bukhantsov, K.N. (2013). Energy-saving technology of combined high-temperature convective drying and ozone-air treatment of grain (Part 2). *Storage and Processing of Agricultural Raw Materials*, (6), 23–27. (In Russ.)
- Пахомов, В.И., Пахомов, В.И., Газалов, В.С. & Буханцов, К.Н. (2019). Регрессионная математическая модель двухэтапной комбинированной электротехнологии высокотемпературной конвективной сушки и озонОВОЗДУШНОЙ обработки зерна. *Тракторы и сельхозмашины*, 1, 81–95. <https://doi.org/10.31992/0321-4443-2019-1-81-95>
- Pakhomov, V.I., Pakhomov, V.I., Gazalov, V.S., & Bukhantsov, K.N. (2019). Regression mathematical model of a two-stage combined electro-technology for high-temperature convective drying and ozone-air treatment of grain. *Tractors and Agricultural Machinery*, 1, 81–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.31992/0321-4443-2019-1-81-95>
- Троцкая, Т.П., Литвинчук А.А., Миронов, А.М., Грищук, В.М., & Сороко, О.Л. (2008). Озонная технология сушки зерна. *Пищевая промышленность: наука и технологии*, 2б, 20.
- Trotskaya, T.P., Litvinchuk, A.A., Mironov, A.M., Grishchuk, V.M., & Soroko, O.L. (2008). Ozone technology for grain drying. *Food Industry: Science and Technology*, 2b, 20. (In Russ.)
- Штанько, Р. И. (2000). *Электроозонаторная установка для сушки зерна* [Дисс. к. тех. наук]. Азово-Черноморская государственная агроинженерная академия.
- Shtanko, R. I. (2000). *Electro-ozone installation for grain drying* [Ph.D. dissertation in technical sciences]. Azov-Black Sea State Agroengineering Academy. (In Russ.)
- Baskakov, I.V., Orobinsky, V.I., Gievsky, A.M., Gulevsky, V.A., & Chernyshov, A.V. (2022). Grain disinfection with ozone-air mixture. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 1043, Article 012037. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/1043/1/012037>
- Baskakov, I.V., Orobinsky, V.I., Gulevsky, V.A., Gievsky, A.M. & Chernyshov, A.V. (2020). Influence of ozonation in seed storage on corn grain yield and its quality. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 488, Article 012007. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/488/1/012007>
- Baskakov, I.V., Orobinsky, V.I., Gulevsky, V.A., Gievsky, A.M., & Chernyshov, A.V. (2020). Studies of the ozonation process when drying grain. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 422, Article 012009. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/422/1/012009>
- László, Z., Hovorka-Horvath, Z., Beszedes, S., Kertesz, S., Gyimes, E., & Hodur, C. (2008). Comparison of the effects of ozone UV and combined ozone/UV treatment on the color and microbial counts of wheat flour. *Ozone: Science and Engineering*, 30, 6, 413–417. <https://doi.org/10.1080/01919510802474607>
- Pereira, A. M., Faroni, L. R. D., Sousa, A. H., Urruchi, W. I. & Paes, J. L. (2008). Influência da temperatura da massa de grãos sobre a toxicidade do ozônio a *Tribolium castaneum* [Influence of grain mass temperature on ozone toxicity to *Tribolium castaneum*]. *Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental*, 12, 493–497.
- Rozado, A.F., Faroni, L.R.D., Urruchi, W.M.I., Guedes, R.N.C., & Paes, J.L. (2008). Aplicação de ozônio contra *Sitophilus zeamais* e *Tribolium castaneum* em milho armazenado. *Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental*, 12, 282–285. <https://doi.org/10.1590/s1415-43662008000300009>
- Prudente, A.D., & King, J.M. (2002). Efficacy and safety evaluation of ozonation to degrade aflatoxin in corn. *Journal of Food Science*, 67(6), 2866–2872. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2002.tb08830.x>

Принципы формирования модульных технологий продуктов энтерального питания

Е. Ю. Агаркова, З. Ю. Белякова, В. В. Кондратенко

Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности, г. Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение: Продукты энтерального питания (ЭП) представлены на рынке широким ассортиментом импортной продукции, технология и рецептуры которых уникальны и являются объектами интеллектуальной собственности зарубежных научных центров. Применение унифицированного методологического подхода к конструированию продуктов ЭП позволит перевести этот процесс из эмпирической в научно обоснованную плоскость.

Цель: Сформировать рациональное множество технологических решений для производства специализированных продуктов ЭП на основе принципов модульности с учётом каскада технологических качественных и количественных преобразований.

Материалы и методы: В качестве материалов использовали цифровые матрицы состояний пациентов, продуктов ЭП и ингредиентов. Основным методом исследований являлось расширенное цифровое профилирование с учётом трансформации нутриентов в процессе производства.

Результаты: По сформированным матрицам химического состава импортных продуктов ЭП установлены критериальные взаимосвязи их цифровых профилей и профилей состояний. На основе принципов пищевой комбинаторики и цифрового профилирования предложен алгоритм усовершенствованного подхода к конструированию и производству ЭП. Разработана обобщенная модульная технология производства продуктов ЭП и доказана её вариативность без изменения структуры за счёт комбинаторной универсальности каждого из совокупности моделей. Установлена степень его доступной комбинаторной вариативности, находящейся в функциональной зависимости от количества комбинаторно манипулируемых ингредиентов, с учётом всех возможных k-компонентных составов. Искомое множество рецептов продуктов ЭП – совокупность решений в части конструирования с возможностью детерминации вектора решаемых задач.

Выводы: Полученные результаты исследования могут быть применены в пищевой промышленности в части унифицированного производства специализированной продукции.

Ключевые слова: модульная технология; цифровое профилирование; специализированные продукты; энтеральное питание

Корреспонденция:

Евгения Юрьевна Агаркова
e-mail: e_agarkova@vniimi.org

Конфликт интересов:

авторы сообщают
об отсутствии конфликта
интересов.

Финансирование.

Исследовательская работа
проведена за счёт средств
субсидии на выполнение
государственного задания
№ 075–03-2023–484.

Поступила: 08.09.2023

Принята: 15.11.2023

Опубликована: 30.11.2023

Copyright: © 2023 Авторы



Для цитирования: Агаркова, Е.Ю., Белякова, З.Ю., & Кондратенко, В.В. (2023). Принципы формирования модульных технологий продуктов энтерального питания. *FOOD METAENGINEERING*, 1(3), 33–46. <https://doi.org/10.37442/fme.2023.3.26>

Principles of Forming Modular Technologies for Enteral Nutrition Products

Evgenia Yu. Agarkova, Zinaida Yu. Belyakova, Vladimir V. Kondratenko

All-Russian Dairy Research Institute,
Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction: Enteral nutrition (EN) products are represented in the market by a wide assortment of imported products, whose technology and recipes are unique and are the intellectual property of foreign research centers. Applying a unified methodological approach to designing EN products will transform this process from empirical to scientifically substantiated.

Purpose: To form a rational set of technological solutions for the production of specialized EN products based on the principles of modularity, taking into account the cascade of technological qualitative and quantitative transformations.

Materials and Methods: Digital matrices of patient states, EN products, and ingredients were used as materials. The main research method was extended digital profiling, taking into account the transformation of nutrients during production.

Results: Using the formed matrices of the chemical composition of imported EN products, criterial correlations of their digital profiles and state profiles were established. Based on the principles of food combinatorics and digital profiling, an algorithm for an improved approach to designing and producing EN has been proposed. A generalized modular technology for the production of EN products has been developed, and its variability without changing the structure has been proven due to the combinatorial universality of each model in the set. The degree of its available combinatorial variability has been established, depending on the number of combinatorially manipulated ingredients, taking into account all possible k-component compositions. The sought set of EN product recipes is a set of solutions in terms of design with the possibility of determining the vector of the tasks being solved.

Conclusion: The results of the study can be applied in the food industry for the standardized production of specialized products.

Keywords: modular technology, digital profiling, specialized products, enteral nutrition

Correspondence:

Evgeniya Yu. Agarkova,
e-mail: e_agarkova@vnimi.org

Conflict of interest:

The author report the absence of a conflict of interest.

Received: 08.09.2023

Accepted: 15.11.2023

Published: 30.11.2023

Copyright: © 2023 The Author



To cite: Agarkova, E.Yu., Belyakova, Z.Yu., & Kondratenko, V.V. (2023). Principles of formation of modular technologies of enteral nutrition products. *FOOD METAENGINEERING*, 1(3), 33-46. <https://doi.org/10.37442/fme.2023.3.26>

ВВЕДЕНИЕ

Основным методом конструирования новых продуктов в пищевой промышленности является базовая пищевая комбинаторика, суть которой заключается в подборе сочетаний исходных ингредиентов для достижения требуемых потребительских свойств конечного продукта (Липатов & Рогов, 1987). Существующие алгоритмы проектирования пищевых продуктов (Горников, 2022; Колокольцова & Ульянова, 2021; Савинков et al., 2019), основанные на комбинаторном приближении компонентного состава проектируемого продукта к некоторому заданному эталону посредством вариирования соотношения исходных ингредиентов с известными компонентными составами, обеспечивают рутинный характер его практического применения. При этом метод пищевой комбинаторики либо не учитывает процесс химической трансформации компонентов в ходе технологических процессов производства продукта, либо в полученное в результате конструирования соотношение ингредиентов дискретно вносится финальная корректив с учётом нормируемого процента потерь.

Особенностью продуктов энтерального питания (ЭП), отличающей их от прочих видов пищевой продукции, является адаптированный к физиологическим потребностям потребителя состав и соотношение компонентов (Ильина и соавт., 2020; Лейдерман et al., 2021; Юрова et al., 2022). Продукты ЭП применяют в качестве диетического лечебного питания пациентов с дисфункцией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в комплексном лечении целого ряда заболеваний (онкологические, сердечно-сосудистые, неврологические и др.) (Boelens, et al., 2014; Freijer et al., 2014), а также в качестве профилактического средства в пред- и послеоперационный период, при паллиативной помощи, высоких умственных и силовых нагрузках. В связи с этим ассортимент продуктов ЭП расширяется, как по назначениям врачей, так и в зависимости от состояний пациентов: основных, сопутствующих диагнозов и их возможных вариаций¹ (Попова, 2020). В силу особенностей целевого назначения проектирование продуктов ЭП представляет собой симбиоз пищевой комбинаторики и точечного поиска таких эффективных композиций (Семипятный, 2021), которые бы в максимальной степени способствовали

стабилизации состояния пациента и последующей нормализации жизненно важных функций его организма² (Mistiaen & Van den Heede, 2020; Allen & Hoffman, 2019)

Такой точечный поиск является достаточно сложной задачей, на решение которой направлены усилия ведущих фармакологических центров мира (Nestlé Institute of Health Sciences, B. Braun Innovation Hub, Danone Nutricia Research и др.). При этом конечный результат — формула конкретного продукта ЭП — каждый раз является уникальным, во многом феноменологическим и, как следствие, представляет собой объект интеллектуальной собственности повышенной ценности. По этому принципу построены запатентованные формулы представленного в настоящий момент на рынке ЭП (Diben®, Nutrison®, Peptamen® и др.). Данный подход глубоко эмпиричен и потому не является унифицированным. Вследствие этого запатентованные формулы ЭП представляют собой скорее частные варианты возможных рецептов без строгого логически обоснованного соотношения компонентов (Endo et al., 2018; Ruperto & Piñeiro-Mondelo, 2020; Yang et al., 2023).

В результате разработка каждого отдельно взятого продукта становится фактически элементом наукотворчества без единой концепции, которая бы позволила перевести данный процесс в область рутины с быстрым и дешёвым созданием спектра продуктов ЭП, ориентированного не только на основные заболевания и сопутствующие им синдромы, но и возможные вариации с учётом индивидуальных физиологических, генетических, биохимических и др. особенностей пациентов (Гамеева et al., 2022; Исаков et al., 2020; Тутьян & Никитюк, 2020).

Исходя из указанных выше обширных базовых условий, задача проектирования продуктов ЭП требует формирования общих методологических подходов (Семипятный et al., 2018; Zobkova et al., 2022). Нами была сформулирована и обоснована концепция конструирования продуктов ЭП на основе системы цифрового профилирования от сырья до потребителя. Цель настоящего исследования — сформировать рациональное множество технологических решений для производства специализированных продуктов ЭП на основе принципов модульности с учетом каскада технологических, качественных и количественных преобразований.

¹ Рыжкова, О. В. (2022) *Энтеральное и парентеральное питание: учебное пособие*. Иркутск: ИГМУ.

² Seres, D. (2019). *Nutrition support in critically ill patients: An overview*. UpToDate, 1617, 58.0. <https://medilib.ir/uptodate/show/1617>

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект

В качестве объектов исследования использовали информацию о химическом составе, осмолярности и целевом назначении представленных на российском рынке продуктов ЭП. Были проанализированы 12 наименований коммерческих продуктов ЭП иностранного производства, каждому из которых был присвоен цифровой код: DIBEN® (1), Nutrison® 1.0 (2), Nutrison® Advanced Dison (3), Nutridrink Nutrison® Advanced (4), Impact® Enteral (5), Nutricomp® Hepa Liquid (6), Nutricomp® Diabet Liquid neutral (7), Nutricomp® Energy Fiber Liquid (8), Peptamen® AF (9), Resource® Diabet Plus (10), Fresubin® VB Energy (11), Fresubin® Original (12).

Методы

К методам проведения исследования относятся основные методики проектирования пищевых продуктов:

- (1) базовая пищевая комбинаторика — метод конструирования новых пищевых продуктов посредством подбора состава и соотношения пищевых ингредиентов и биологически активных добавок для достижения необходимых органолептических, физико-химических и иных характеристик готового продукта (Липатов, 1995);
- (2) цифровое профилирование — создание математической модели готового продукта (цифрового профиля), включающего матрицы ингредиентов и нутриентного состава, а также физико-химических, органолептических и иных свойств продукта (Семипятный, 2021);
- (3) расширенное цифровое профилирование с учётом трансформации нутриентов в процессе производства — разработка комплексных математических моделей, отвечающих на воздействия виртуальных факторов аналогично тому, как сам продукт отвечал бы на воздействие реальных факторов (Семипятный, 2021).

Процедура

Для достижения поставленной цели существующий подход к проектированию пищевых продуктов на основе цифрового профилирования был дополнен цифровым профилем состояния пациента. Цифровой профиль продукта был трансформирован заменой матриц

физико-химических параметров и органолептических показателей матрицами соответствующих функций от компонентного состава. Далее на базе анализа существующих открытых источников была сформирована матрица химического состава продуктов ЭП, включающая в себя численные значения основных компонентов и характеристик для каждого из анализируемого множества продуктов. Также была сформирована матрица соответствий продуктов ЭП профилям состояний (по принадлежности к основному и сопутствующему заболеванию). На основании сравнительного анализа на примере принадлежности продуктов ЭП сахарному диабету были идентифицированы два формальных критерия соответствия, для которых определены интервалы значений их применимости. Сформирована принципиальная схема усовершенствованного комбинаторно-технологического подхода к созданию продуктов ЭП. Для этого принцип цифрового профилирования дополнен цифровым профилем ингредиентов. Также в состав принципиальной схемы введён принцип модульности технологии производства, позволяющий оперировать не отдельными технологическими процессами, а унифицированными взаимосвязанными модулями. Определена комбинаторная структура жирового модуля в качестве примера. Разработана схема модульной технологии производства продуктов ЭП, определяющая взаимосвязь отдельных модулей друг с другом.

Анализ результатов

Сравнительный анализ данных проводили визуальной оценкой значений компонентов/характеристик матрицы химического состава продуктов ЭП для продуктов с идентичным соответствием тому или иному основному заболеванию, включая сопутствующие заболевания/синдром, согласно матрице соответствий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Расширенное цифровое профилирование

Рассматривая вопрос применимости основных существующих методов конструирования пищевых продуктов к объекту исследования, можно утверждать, что в каждом из них имеют место очевидные недостатки, ограничивающие их применимость для конструирования продуктов ЭП. Так, базовая пищевая комбинаторика не позволяет учесть изменение составных компонентов

ингредиентов в ходе технологических операций, что недопустимо при производстве специализированных продуктов с заданным набором и соотношением макро-, микроэлементов и витаминов. Цифровое профилирование позволяет приблизить профиль проектируемого продукта к некоторой контрольной матрице, однако имеет ограниченную применимость в случае продуктов ЭП. Классическое цифровое профилирование оперирует комбинаторикой химического состава, но практически не учитывает формируемые этим составом физические и органолептические свойства (реология, кислотность, окислительно-восстановительный потенциал), а также физиологические особенности состояния потенциального потребителя (Хуршудян & Рябова, 2021; Oganesyantset al., 2018a; Oganesyants et al., 2018b).

В качестве эффективного пути нивелирования указанных недостатков целесообразным видится формирование системы расширенного цифрового профилирования, представляющей, по сути, комплексное применение принципов цифрового профилирования и пищевой комбинаторики посредством введения дополнительного элемента — цифрового профиля состояния пациента (D_p) и органичным дополнением от него отдельных функциональных зависимостей элементов цифрового профиля продукта (D_p). В этом случае формат цифрового профиля продукта примет вид $D_p(A, f_Q, f_O, I)$, где A — базовая матрица или состав продукта, f_Q — матрица физико-химических параметров, представленная, по сути, матрицей многопараметрических функций от компонентного состава, f_O — матрица органолептических показателей, которая также, как и предыдущая, включается в виде ма-

трицы функции от состава, но кроме того и от физико-химических показателей, I — кортеж метаданных. В свою очередь профиль состояния пациента $D_p(D, S, C, M, T, I_p)$ включает матрицу нутритивных факторов болезни (D), коррекционную матрицу возраста пациента (S), матрицы нутритивных факторов сопутствующих осложнений (C), нутритивных факторов текущего физиологического состояния (M), временных факторов нутритивной и энергообеспеченности (T), а также метаданные (I_p).

Установление критериев полисоответствия

Однако в условиях существующих реалий, когда практически все продукты ЭП, присутствующие на отечественном рынке, разработаны за рубежом, такого рода зависимости имеют статус ноу-хау (Буч, 2020; Кожитов & Райкова, 2011; Кочеткова et al., 2020) и являются коммерческой собственностью компаний-разработчиков. Поэтому при разработке продуктов ЭП возникает необходимость проведения исследований по установлению зависимостей между функционально-компонентными характеристиками продукта и особенностями заболеваний, для коррекции которых они предназначены. Для этого на основании анализа доступной информации по двенадцати наиболее распространенным в России импортным продуктам ЭП была сформирована обобщенная матрица химического состава, энергетической ценности и осмолярности (Таблица 1). Далее по тексту вместо непосредственных наименований продуктов ЭП будем оперировать их цифровым кодом, установленным во второй строке матрицы.

Таблица 1

Матрица химического состава продуктов ЭП

Наименование компонента/ характеристика	Содержание в 100 мл готового продукта ЭП											
	1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*	8*	9*	10*	11*	12*
Углеводы, г	9,25	12	11	12,2	13,4	15,5	12,3	18,8	13,5	15,7	17	13,8
Сахара, г	2,41	0,7	2,3	1,9	–	1,6	0,44	1,9	–	1,4	1	1
Крахмал, г	6,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Лактоза, г	0,1	–	–	0,03	<0,01			0,02		<0,3	0,06	≤0,02
Жиры, г	5,0	3,9	4,2	3,9	2,8	5,8	3,5	5	6,5	6,3	5,8	3,4
насыщенные, г	–	1	0,5	1,8	1,6	3,5	–	–	–	1	3,7	0,3
мононенасыщенные, г	3,7	2,2	3	–	0,59	–	–	–	–	3,6	0,4	2,1
полиненасыщенные, г	–	0,7	0,7	–	0,58	–	0,65	0,9	0,28	1,7	0,5	1
ЭПК**, мг		20	–	–								10
ДГК**, мг	170	14	–	–	0,33	1,6	0,3	0,43	24	1,3	0,05	10

Наименование компонента/ характеристика	Содержание в 100 мл готового продукта ЭП											
	1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*	8*	9*	10*	11*	12*
Белки, г	4,5	4	4,3	3,9	5,6	4	4,1	7,5	9,4	9	7,5	3,8
Соль, г	–	–	–	0,26	–	–	–	–	–	0,26	–	–
Пищевые волокна, г	2,4	–	1,5	–	< 1	0,6	2,1	2	<0,1	2,5	–	–
Вода, мл	83	85	84	–	–	–	83	75	–	–	79	84
Осмолярность, мосм/л	270	255	300	320	298	395	215	440	380	300	300	220
Гликемический индекс	22	–	17	–	–	–	–	–	–	30	–	–
Энергетическая ценность, ккал	105	100	103	100	101	130	103	156	150	160	150	100
Натрий, мг	85	100	100	102	107	91	100	150	100	105	120	75
Калий, мг	143	150	150	153	134	156	150	225	230	170	234	125
Хлориды, мг	124	125	125	125	–	90	100	150	60	120	184	115
Кальций, мг	–	80	80	80,1	80	71	75	112	100	132	80	80
Фосфор, мг	59	72	72	62,8	72	60	65	98	30	114	63	63
Магний, мг	31	23	23	15	23	26	–	30	–	22	27	25
Железо, мг	1,48	1,6	1,6	1,59	1,2	1,56	1,2	1,8	1,6	1,2	1,33	1,33
Цинк, мг	1,33	1,2	1,2	1,2	1,5	1,56	1,2	1,8	1,5	1,4	1,2	1,2
Медь, мкг	148	180	180	180	170	195	150	225	180	130	133	130
Марганец, мг	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,26	0,2	0,3	0,34	0,26	0,27	0,27
Фтор, мг	0,15	0,1	0,1	0,1	–	0,13	0,1	0,15	–	0,086	0,13	0,13
Молибден, мкг	11,1	10	10	10,5	16	13	10	15	18	12	10	10
Селен, мкг	7,4	5,7	7,5	5,7	4,7	9,1	7	11	10	10	6,7	6,7
Хром, мкг	29,6	6,7	12	5,36	14,1	9,1	10	0,15	8,5	7	–	6,7
Йод, мкг	14,8	13	13	13,6	15	17	13	20	20	16	13,3	13,3
Каротиноиды, мг	–	0,2	0,2	0,16	–	0,13	0,1	0,15	–	–	0,13	0,13
Витамин А, мкг-RE	78	82	82	82,4	100	117	90	135	146	96	70	70
Витамин D3, мкг	1,1	1	0,7	1,3	0,67	1,3	1	1,5	1,7	1,3	1,67	1
Витамин Е, мг-α ТЕ	7,4	1,3	2,5	1,28	3	2	1,5	3	2,9	2,6	1,67	1,33
Витамин К, мкг	7,4	5,3	5,3	5,28	6,7	9,1	7	11	9,9	11	6,67	6,67
Тиамин В1, мг	0,15	0,2	0,2	0,15	0,12	0,26	0,2	0,3	0,28	0,16	0,13	0,13
Рибофлавин В2, мг	0,19	0,2	0,2	0,16	0,17	0,26	0,2	0,3	0,22	0,25	0,17	0,17
Ниацин В3, мг-NE	1,8	1,8	0,9	1,79	2,2	2,3	1,8	2,7	0,95	2,4	1,6	1,6
Пантотеновая кислота, мг	0,52	0,5	0,5	0,53	0,8	0,78	0,6	0,9	0,5	0,6	0,47	0,47
Пиридоксин В6, мкг	0,18	0,2	0,2	0,17	0,15	0,26	0,2	0,3	0,29	0,2	0,16	0,16
Фолиевая кислота, мкг	29,6	27	38	26,6	28	39	30	45	46	29	27	26,7
Цианкобаламин, мкг	0,3	0,2	0,5	0,22	0,4	0,39	0,2	0,45	0,8	0,6	0,27	0,27
Биотин, мкг	5,6	4	4	4,27	7	6,5	5	7,5	5,4	5	–	5
Витамин С, мг	18,5	10	15	12,9	6,7	13	10	15	18	22	6,7	6,67
Холин, мг	40,7	37	37	35,6	27	39	30	45	–	–	26,7	36,7

Примечание. * 1 — Diben® (Германия); 2 — Nutrison® №1, 3 — Nutrison® Advanced Diason, 4 — Nutrison® Advanced Nutridrink (Нидерланды); 5 — Impact® Enteral (Швейцария); 6 — Nutricomp® Hepa Liquid, 7 — Nutricomp® Diabet Liquid, 8 — Nutricomp® Energy Fiber Liquid (Германия); 9 — Peptamen® AF, 10 — Resource® Diabet Plus (Швейцария); 11 — Fresubin® VB Energy, 12 — Fresubin® Original (Германия).

** ЭПК — эйкозапентаеновая кислота, ДГК — докозагексаеновая кислота.

Содержание ячеек матрицы отличаются некоторой неполнотой по отдельным позициям. Такому положению дел, вероятно, есть две причины: неполнота данных в силу ограниченной информативности исходных ресурсов (что, предположительно, можно отнести к осмолярности, гликемическому индексу и, в отдельных случаях, к массовой доле мононенасыщенных жирных кислот) и отсутствие отдельных компонентов в составе продукта ЭП как таковых, либо присутствие их в критически малых количествах, значения которых находятся ниже порога аналитического определения.

Анализ данных матрицы показал сравнительно широкую вариативность состава практически по всем ключевым компонентам.

Следующим этапом для каждого продукта ЭП были определены соответствия профилям состояния в части таких метаданных, как «Основное заболевание» и «Сопутствующее заболевание/синдром». Матрица данных представлена в Таблице 2.

Анализ матрицы показал, что кроме продукта 1, однозначно соответствующего диабету без сопутствующих заболеваний и синдромов, остальные продукты отличались полисоответствием по 6–16 позициям целевых метаданных. Этот факт весьма затрудняет установление однозначных критериев соответствия, тем не менее в отношении диабета таковые были установлены. Сравнительный анализ данных показал, что элементами матрицы, максимально выделяющимися у продуктов, соответствующих диабету, являются массовые доли углеводов (но не сахаров — предположительно, олигосахаридов) и мононенасыщенных жирных кислот. Первый компонент соответствовал по минимуму его массовой доли, тогда как второй — по максимуму. Также условию моносоответствия продукта 1 диабету без прочих заболеваний и синдромов сопутствует уникально высокое среди анализируемых продуктов суммарное значение массовых долей эйкозапентаеновой (EPA) и докозагексаеновой (DHA) кислот, относящихся к группе ω -3 полиненасыщенных жирных кислот. Учитывая необходимость обеспечения применимости критериев ко всем анализируемым составам, а также — некоторые допущения, подразумеваемые информационной ограниченностью используемых матриц, формальный критерий соответствия продуктов ЭП диабету в целом имеет вид:

$$Q_{D_1} = \frac{\omega_{MUFA}}{\omega_{oligos} + 1}, \quad (1)$$

Таблица 2

Матрица соответствий продуктов ЭП профилям состояния

Основное заболевание	Сопутствующее заболевание/синдром	Цифровой код продукта ЭП
Диабет	—	1, 3, 7, 10
	стрессовая гипергликемия	7, 10
	ожирение	10
Подготовка к операции	—	2 — 7, 12
Послеоперационный период	—	2 — 7, 10 — 12
	перитонит	7
	сепсис	7
	пролежни	11
Ожоги	—	2, 3, 7, 8, 11
Сепсис	—	2, 3, 5, 7
Множественные травмы	—	2, 3, 5, 8, 10
Заболевания ЖКТ	—	2 — 4
	панкреатит	2 — 4, 9
	острая диарея	9
Онкологические заболевания	—	3 — 5, 7, 8, 11, 12
	лучевой энтерит	2 — 4
	анорексия	11, 12
Сердечно-сосудистые заболевания	—	2
	сердечно-сосудистая недостаточность	2, 4, 9
Психические заболевания	—	2 — 4
Синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД)	—	2 — 4, 8
Неврологические расстройства	—	3, 4, 7, 8
Муковисцидоз	—	4, 11
Заболевания печени	—	2, 4, 5, 7
	холестаз	7
	острая печеночная недостаточность	7, 9
Кома	—	8, 12
Сердечно-лёгочные заболевания	—	11
Общее истощение	—	2, 5 — 8, 11, 12
	—	2 — 4, 7
Нарушения прохождения пищи	опухоль и травмы головы и шеи	2 — 4
	обструкция ЖКТ	3, 4
Полиорганная недостаточность	—	5, 9

где ω_{MUFA} — массовая доля мононенасыщенных жирных кислот, г/100 г; ω_{oligos} — массовая доля углеводов (предположительно, олигосахаридов), г/100 г.

Область определения значений критерия, предположительно, соответствует $Q_{D_1} \in [0,2; 0,4]$. Нижняя граница области определения обусловлена соображениями некоторого запаса в связи с тем, что минимальное значение критерия Q_{D_1} для продуктов ЭП, соответствующих диабету в целом (продукты 1, 3 и 10), составило 0,216, тогда как для остальных продуктов — не превышало 0,166.

Также, на основании связи высокого содержания ω -3 жирных кислот с соответствием продукта ЭП диабету без сопутствующих заболеваний и синдромов, определим в качестве критерия соответствия данному состоянию следующий:

$$Q_{D_2} = \omega_{EPA+DHA}, \quad (2)$$

где $\omega_{EPA+DHA}$ — суммарная массовая доля эйкозапентаеновой (EPA) и докозагексаеновой (DHA) кислот, г/100 г.

Также, из соображений запаса, область определения критерия зададим как $Q_{D_2} > 100$.

Установленные критерии являются, по сути, элементом профиля состояния в части идентификации соответствия продукта ЭП диабету с наличием или отсутствием сопутствующих заболеваний и синдромов.

Усовершенствование комбинаторно-технологического подхода

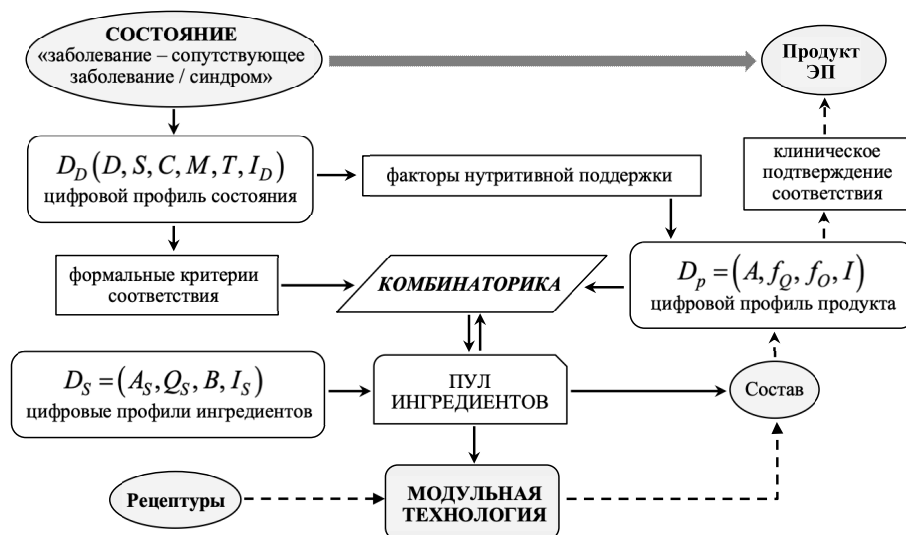
Таким образом, в целом, усовершенствованное представление о конструировании продуктов ЭП может быть представлено в виде принципиальной схемы (Рисунок 1).

Предложенный подход включает следующие основные этапы: «Состояние», «Комбинаторика» и «Модульная технология» — и базируется на системе взаимосвязей цифровых профилей состояния, ингредиентов и продукта.

Применение этого подхода начинается с формирования цифрового профиля, оценки его соответствия разработанным формальными критериям и последующего определения факторов нутритивной поддержки. Далее на основе этих факторов формируется цифровой профиль продукта. Для обеспечения возможности оперативного оперирования характеристиками исходных ингредиентов, имеющих потенциал использования для производства продукта ЭП, в качестве базовых метапеременных введём цифровые профили с учётом профилей ингредиентов (D_S), включающих матрицы сырья (A_S), физико-химических параметров (Q_S) и микробиологических показателей (B), а также — кортежа метаданных (I_S). В результате, для удовлетворения необходимости соответствия цифровому профилю продукта комбинаторно формируется пул ингредиентов, из которого посредством учёта особенностей модульной технологии

Рисунок 1

Принципиальная схема усовершенствованного комбинаторно-технологического подхода к созданию продуктов ЭП



будет сформировано некоторое множество рецептов готового продукта.

Предложенный подход учитывает параметры профиля состояния пациента, определяемого системой «заболевание — сопутствующее заболевание / синдром», задающего основные факторы формирования будущего продукта — комплекс факторов нутритивной поддержки в купе с критериями соответствия.

Одним из ключевых элементов принципиальной схемы является модульная технология, основанная на принципе трансформации компонентов и их свойств в каскаде технологических процессов, где первые модули обусловлены физико-химическими свойствами исходных ингредиентов, а последний — готового продукта.

Разработка принципа модульности технологии продуктов ЭП

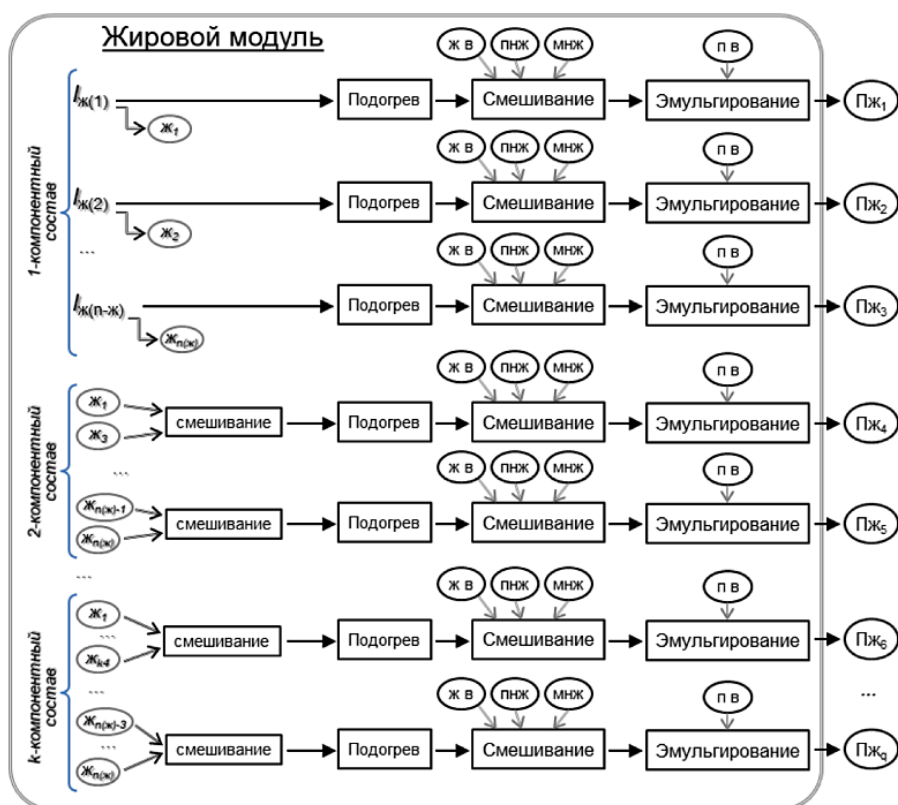
Поскольку совокупность и технические характеристики технологических процессов, определяющих этап переработки совокупности ингредиентов в конечный

продукт, находятся в тесной зависимости от свойств исходных ингредиентов и требуемых характеристик продукта, совокупное техническое воплощение может быть реализовано посредством оперативного сочетания модулей. При этом границы дифференциации модулей определяются технологическими свойствами однородной группы модулеобразующих ингредиентов. Таковыми, например, являются жиры / масла, пул которых может быть представлен как одним (1-компонентный состав) или двумя (2-компонентный состав) маслами, так и смесью нескольких видов одновременно — k -компонентный состав, где k — количество видов масел (подсолнечное, рапсовое, соевое и др.) в смеси.

Так, жировой модуль, по нашему представлению, должен включаться в технологические операции подогрева, смешивания с жирорастворимыми витаминами (ЖВ), моно- (МНЖ) и полиненасыщенными (ПНЖ) жирными кислотами с последующим эмульгированием в присутствии пищевых волокон (ПВ), в составе которых должны присутствовать и эмульгаторы (Рисунок 2).

Рисунок 2

Структура жирового модуля технологии производства продуктов ЭП



В результате реализации модульного подхода на выходе каждого из модулей, (кроме финального) имеет место потенциал получения q промежуточных продуктов (профилей). В случае жирового модуля таковыми являются профили Пж. Таким образом, применение модульного подхода способствует организации гибко-модифицируемой технологии. При этом включённые в модуль сторонние промежуточные профили являются следствием реализации соответствующих модулей также с комбинаторной структурой. В результате общая модульная технология производства продуктов ЭП представляет собой технологически рациональное сочетание модулей, связанных друг с другом посредством промежуточных профилей — продуктов каждого отдельно взятого модуля (Рисунок 3). Например, жировой профиль, как продукт жирового модуля, представляет собой один из исходных ингредиентов для модуля жирорастворимых витаминов и др.

Лимитирующим фактором, определяющим рациональное количество ингредиентов, являются граничные условия цифрового профиля продукта ЭП, ориентированного на удовлетворение цифрового профиля состояния пациента. При этом пул ингредиентов должен быть ориентирован на создание продукта ЭП, соответствующего цифровому профилю продукта, который, в свою очередь, удовлетворяет цифровому профилю состояния.

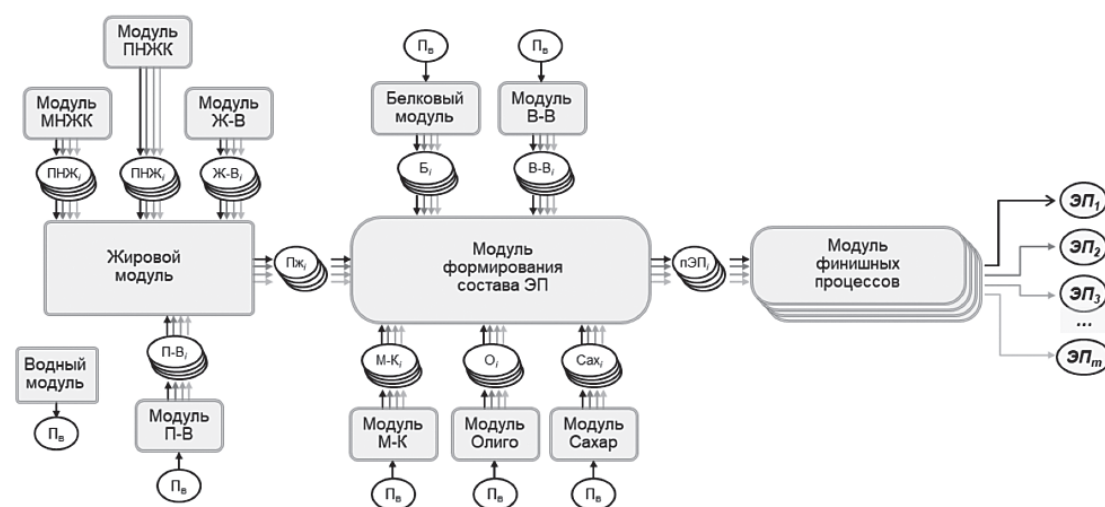
По аналогичному принципу формируется структура остальных модулей с учётом специфики вовлечённых в них ингредиентов. Промежуточные профили каждого из таких модулей представляют собой исходные ингредиенты для последующих модулей технологической цепи. Одним из базовых является водный модуль, связанный с очисткой и стабилизацией жёсткости воды. На выходе этого модуля получаем водный профиль, который является промежуточным профилем для таких модулей как: белковый, водорастворимых витаминов, где предварительно подготовленная вода является одним из исходных компонентов.

В результате реализации модульного подхода на выходе i -го модуля имеет место потенциал получения q_i промежуточных профилей, которые далее могут быть вовлечены в технологический процесс. Таким образом, применение модульного подхода способствует организации гибко модифицируемой технологии. При этом включённые в модуль сторонние промежуточные продукты являются следствием реализации соответствующих модулей также с комбинаторной структурой.

В результате общая модульная технология производства продуктов ЭП представляет собой технологически рациональное сочетание модулей, связанных друг с другом посредством промежуточных профилей — продуктов каждого отдельно взятого модуля (Рисунок 3).

Рисунок 3

Схема модульной технологии производства продуктов ЭП



Примечание. МНЖК — мононенасыщенные жирные кислоты; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; Ж-В — жирорастворимые витамины; В-В — водорастворимые витамины; П-В — пищевые волокна; М-К — минеральные компоненты; Олиго — олигосахариды; ЭП — продукты энтерального питания

Использование предлагаемого принципа модульной технологии позволяет унифицировать формирование технологии производства каждого отдельно взятого продукта ЭП посредством использования некоторого фиксированного множества модулей, составляемых друг с другом по принципу блочного конструктора в составе и порядке в зависимости от пула цифровых модулей ингредиентов и, в конечном счёте, — от цифрового профиля продукта. При этом такого рода манипулирование являет собой моделирование и оптимизацию достаточно высокого уровня, что соответствует вызовам, определяемым необходимостью прогрессивной смены технологических укладов как объективной реалии начала XXI века.

Данный подход перерабатывает и существенно расширяет существующие методы создания пищевых продуктов. Предположительно, он обладает достаточным потенциалом, чтобы стать одной из необходимых составляющих основы для существенного прорыва в области автоматизации проектирования продуктов ЭП и разработки технологий их производства. Результаты проведённых исследований могут быть использованы при создании в Российской Федерации собственной развёрнутой системы отечественного производства продуктов ЭП в условиях существующего санкционного давления недружественных государств — в прошлом основных поставщиков энтерального питания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный подход на основании модульных технологий позволяет гибко моделировать формирование свойств конструируемого параметра с учётом каскада технологических качественных и количественных преобразований. Такой подход, в комплексе с пищевой комбинаторикой позволяет итеративно приближать цифровой профиль получающегося продукта к результату, удовлетворяющему некоторой контрольной матрице, формирующей множество допустимых девиаций целевых свойств.

Разработанные критерии соответствия позволяют установить граничные условия, определяющие однозначное соответствие комбинаторно-разрабатываемого продукта ЭП определённому заболеванию, сопутствующему другим заболеванием / синдромом, либо без такового.

На основании критериев и с использованием принципа модульности технологий сформирован алгоритм усовершенствованного подхода к конструированию и производству продуктов ЭП.

Определена обобщённая схема внутренней структуры технологических модулей на примере жирового модуля. Установлена степень его доступной комбинаторной вариативности, находящейся в функциональной зависимости от количества комбинаторно манипулируемых ингредиентов, с учётом всех возможных k -компонентных составов. Предложена обобщённая схема модульной технологии производства продуктов ЭП. Показана её вариативность без изменения структуры за счёт комбинаторной универсальности каждого из совокупности модулей.

Искомое множество рецептов будет заключать в себе совокупность всех возможных решений в части конструирования продуктов ЭП с возможностью детерминации вектора решаемых задач: создания целевого ассортимента ЭП, конкретных реализаций технологических продуктов и т.д.

Одним из ограничений разработанного подхода в настоящий момент является пока ещё достаточно ограниченная матрица химического состава продуктов ЭП. Дальнейшее расширение её за счёт включения новых как существующих, так и разрабатываемых продуктов ЭП позволит в значительной степени данное ограничение нивелировать.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Евгения Юрьевна Агаркова: общее руководство и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Зинаида Юрьевна Белякова: сбор и систематизация данных, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Владимир Владимирович Кондратенко: методология и статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Буч, Ю. И. (2020). Ноу-хау. Основные понятия и практика применения. *Инновации*, 6, 111–120. <https://doi.org/10.26310/2071–3010.2020.260.6.014>
- Buch, Yu. I. (2020). Know-how. Basic concepts and application practice. *Innovations*, 6, 111–120. (In Rus.) <https://doi.org/10.26310/2071–3010.2020.260.6.014>
- Гамеева, Е. В., Степановна, А. М., Хороненко, В. Э., Гриднев, О. В., Свиридов, С. В. & Шестопалов, А. Е. (2022). Нутритивная поддержка на периоперационном этапе лечения пациентов онкологического профиля. *Современная онкология*, 24(1), 125–132. <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201479>
- Gameeva, E. V., Stepanovna, A. M., Khronenko, V. E., Gridnev, O. V., Sviridov, S. V., & Shestopalov, A. E. (2022). Nutritional support at the perioperative stage of treatment of oncology patients. *Modern Oncology*, 24(1), 125–132. (In Rus.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201479>
- Горников, Н. В. (2022). Формирование потребительских свойств специализированных продуктов питания на этапе проектирования. В *Развитие современной науки и технологий в условиях трансформационных процессов* (с. 150–156). СГЭУ.
- Gornikov, N. V. (2022). Formation of consumer properties of specialized food products at the design stage. In *Development of modern science and technology in the context of transformational processes* (pp.150–156). SSEU. (In Rus.)
- Ильина, О.А., Иунихина, В.С., Маслова, А.С. & Шатнюк, Л.Н. (2020). Актуальные вопросы разработки обогащенной и специализированной пищевой продукции. *Хлебопродукты*, (3), 43–45. <https://doi.org/10.32462/0235–2508-2020–29-3–43-45>
- Ilyina, O.A., Iunikhina, V.S., Maslova, A.S., & Shatnyuk, L.N. (2020). Current issues in the development of enriched and specialized food products. *Bread Products*, (3), 43–45. (In Rus.) <https://doi.org/10.32462/0235–2508-2020–29-3–43-45>
- Исаков, В. А., Морозов, С. В. & Пилипенко, В. И. (2020). Инновационные подходы к анализу состава рациона и диетотерапии функциональных заболеваний органов пищеварения. *Вопросы питания*, 89(4), 172–185. <https://doi.org/10.24411/0042–8833-2020–10051>
- Isakov, V. A., Morozov, S. V., & Pilipenko, V. I. (2020). Innovative approaches to the analysis of diet composition and dietotherapy of functional digestive system diseases. *Questions of Nutrition*, 89(4), 172–185. (In Rus.) <https://doi.org/10.24411/0042–8833-2020–10051>
- Кожитов, Л. В. & Райкова, Т. В. (2011). Охрана интеллектуальной собственности — основа коммерциализации результатов научно-технической деятельности. *Инновации*, 11, 10–17.
- Kozhitov, L. V. & Raykova, T. V. (2011). Protection of intellectual property - the basis for the commercialization of scientific and technical activities results. *Innovations*, 11, 10–17. (In Rus.)
- Колокольцова, К. Е. & Ульянова, Г. С. (2021). Разработка алгоритма создания продукта с антиоксидантными свойствами. *Пищевые инновации и биотехнологии*, 1, 323–324.
- Kolokoltsova, K. E. & Ulyanova, G. S. (2021). Development of a product creation algorithm with antioxidant properties. *Food Innovations and Biotechnology*, 1, 323–324. (In Rus.)
- Кочеткова, А. А., Воробьева, В. М., Саркисян, В. А., Воробьева, И. С., Смирнова, Е. А., & Шатнюк, Л. Н. (2020). Динамика инноваций в технологии производства пищевых продуктов: от специализации к персонализации. *Вопросы питания*, 89(4), 233–243. <https://doi.org/10.24411/0042–8833-2020–10056>
- Kochetkova, A. A., Vorobyeva, V. M., Sarkisyan, V. A., Vorobyeva, I. S., Smirnova, E. A., & Shatnyuk, L. N. (2020). Dynamics of innovations in food production technology: from specialization to personalization. *Questions of Nutrition*, 89(4), 233–243. <https://doi.org/10.24411/0042–8833-2020–10056>
- Лейдерман, И. Н., Грицан, А. И., Заболотских, И. Б., Мазурок, В. А., Поляков, И. В., Потапов, А. Л., Сытов, А. В. & Ярошецкий, А. И. (2022). Периоперационная нутритивная поддержка. Методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*, (4), 7–20. <https://doi.org/10.21320/1818–474X-2021–4-7–20>
- Leiderman, I. N., Gritsan, A. I., Zabolotskikh, I. B., Mazurok, V. A., Polyakov, I. V., Potapov, A. L., Sytov, A. V., & Yaroshetsky, A. I. (2022). Perioperative Nutritional Support. Methodological recommendations of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitators. *Bulletin of Intensive Therapy named after A.I. Saltanov*, (4), 7–20. (In Rus.) <https://doi.org/10.21320/1818–474X-2021–4-7–20>
- Липатов, Н. Н. & Рогов, И. А. (1987). Методология проектирования продуктов питания с требуемым комплексом показателей пищевой ценности. *Известия вузов. Пищевая технология*, 2, 9–15.
- Lipatov, N. N., & Rogov, I. A. (1987). Methodology for designing food products with the required complex of nutritional value indicators. University News. *Food Technology*, 2, 9–15. (In Rus.)

- Липатов, Н. Н. (1995) Предпосылки компьютерного проектирования продуктов и рационов питания с задаваемой пищевой ценностью. *Хранение и переработка сельхозсырья*, (3), 4–9.
- Lipatov, N. N. (1995) Preconditions for computer-aided design of food products and diets with a specified nutritional value. *Storage and Processing of Agricultural Raw Materials*, (3), 4–9. (In Rus.)
- Попова, Т. С. (2020). Нутритивная поддержка: современная концепция клинического питания. *Клиническое питание и метаболизм*, 1(1), 5–7. <https://doi.org/10.17816/clinutr33034>
- Popova, T. S. (2020). Nutritional support: Modern concept of clinical nutrition. *Clinical Nutrition and Metabolism*, 1(1), 5–7. (In Rus.) <https://doi.org/10.17816/clinutr33034>
- Савинков, С. В., Данько, Т. П., Петренко, Е. С., Гарнова, В. Ю., Мешков, В. Р., & Петушкова, Е. В. (2019). Теория и практика пищевой комбинаторики. Кейс: продуктовые рационы, адекватные нормам оптимального питания. *Инновации и инвестиции*, 5, 339–346.
- Savinkov, S. V., Danko, T. P., Petrenko, E. S., Garnova, V. Y., Meshkov, V. R., & Petushkova, E. V. (2019). Theory and practice of food combinatorics. Case: Food rations adequate to the norms of optimal nutrition. *Innovations and Investments*, 5, 339–346. (In Rus.)
- Семипятный, В. К. (2021). *Идентификация пищевых продуктов. Цифровые мета-информационные решения*. Москва: ВНИМИ.
- Semipyatny, V. K. (2021). *Identification of food products. Digital meta-information solutions*. Moscow: VNIMI. (In Rus.)
- Семипятный, В. К. (2018) Оптимизация экспериментального моделирования новых рецептов напитков методами математической статистики. *Пиво и напитки*, 3, 48–51.
- Semipyatny, V. K. (2018) Optimization of experimental modeling of new beverage recipes using methods of mathematical statistics. *Beer and Beverages*, 3, 48–51. (In Rus.)
- Хуршудян, С. А. & Рябова, А. Е. (2021). Качество продукции: проблема обобщенной модели. *Контроль качества продукции*, 5, 50–53. <https://doi.org/10.35400/2541-9900-2021-5-50-53>
- Khurshudyan, S. A., & Ryabova, A. E. (2021). Product quality: The problem of a generalized model. *Quality Control of Products*, 5, 50–53. (In Rus.) <https://doi.org/10.35400/2541-9900-2021-5-50-53>
- Oganesyants, L. A., Khurshudyan, S. A., Galstyan, A. G., Semipyatnyi, V. K., Ryabova, A. E., Vafin, R.R., Nurmukhanbetova, D.E. & Assembayeva, E.K. (2018a). Base matrices — invariant digital identifiers of food products. *News of the Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of Geology and Technical Sciences*, 432(6), 6–15. <https://doi.org/10.32014/2018.2518-170X.30>
- Oganesyants, L., Semipyatnyi, V., Galstyan, A., Vafin, R., Khurshudyan, S., Ryabova A. (2018b). Multi-criteria food products identification by fuzzy logic methods. *Foods and Raw Materials*, 8(1), 12–19. <https://doi.org/10.21603/2308-4057-2020-1-12-19>
- Тутельян, В. А. & Никитюк, Д. Б. (2020). *Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа.
- Tutelyan, V. A., & Nikityuk, D. B. (2020). *Nutriciology and clinical dietetics: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media.
- Юрова, Е. А., Фильчакова, С. А., & Ананьева, Н. В. (2022). Молоко как основа для производства специализированных продуктов питания с улучшенными нутритивными свойствами. *Вестник Красноярского государственного аграрного университета*, 182(5), 206–215. <https://doi.org/10.36718/1819-4036-2022-5-206-215>
- Yurova, E. A., Filchakova, S. A., & Ananyeva, N. V. (2022). Milk as a basis for the production of specialized food products with improved nutritional properties. *Bulletin of Krasnoyarsk State Agrarian University*, 182(5), 206–215. (In Rus.) <https://doi.org/10.36718/1819-4036>
- Allen, K., & Hoffman, L. (2019). Enteral nutrition in the mechanically ventilated patient. *Nutrition in Clinical Practice*, 34(4), 540–557. <https://doi.org/10.1002/ncp.10242>
- Boelens, Petra G., Heesakkers, Fanny F. B., Luyer, Misha D., van Barneveld, Kevin W. Y., de Hingh, Ignace H. J. T., Nieuwenhuijzen, Grard A. P., Roos, Arnout N., Rutten, & Harm J. T. (2014). Reduction of postoperative ileus by early enteral nutrition in patients undergoing major rectal surgery: Prospective, randomized, controlled trial. *Annals of Surgery*, 259(4), 649–655. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000288>
- Endo, A., Shiraishi, A., Fushimi, K. et al. (2018). Comparative effectiveness of elemental formula in the early enteral nutrition management of acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *Annals of Intensive Care*, 69(8). <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0414-6>
- Freijer, K. et al. (2014). The economic value of enteral medical nutrition in the management of disease-related malnutrition: a systematic review. *American Medical Directors Association*, 312(5), 514–524. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.09.005>
- Mistiaen, P., & Van den Heede, K. (2020). Nutrition support teams: A systematic review. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 44(6), 1004–1020. <https://doi.org/10.1002/jpen.1811>
- Ruperto, M.D.M., & Piñeiro-Mondelo, M. (2020). Comparison of enteral formulas with recommended dietary allowances in

- the general population. A descriptive study. *Clinical Nutrition ESPEN*, 40, 678. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.09.824>.
- Seres, D. (2019). Nutrition support in critically ill patients: An overview. *UpToDate*, 1617, 58.0. <https://medilib.ir/uptodate/show/1617>
- Yang, H., Hou, L., Sun, H. M., & Ye, S. H. (2023). Comparison of micronutrients in adult enteral formulas widely used in clinical practice. *Food Science & Nutrition*, 00, 1–10. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3545>
- Zobkova, Z. S., Lazareva, E. G. & Semipyatniy, V. K. (2022). Methodological approach to designing fermented dairy products with optimal biological value. *Foods*, 11(1), 114. <https://doi.org/10.3390/foods11010114>

Ферментативный способ производства биоактивных пептидов из молочного сырья: обзор предметного поля

А. Г. Кручинин, Е. И. Большакова

Всероссийский
научно-исследовательский
институт молочной
промышленности, г. Москва,
Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение: На протяжении 14 лет интерес к использованию молочного сырья для производства биологически активных пептидов (БАП) с антигипертензивным, антиоксидантным и антидиабетическим действием находился в фазе стремительного роста по причине необходимости профилактики различных заболеваний. На сегодняшний день особое внимание уделяется ферментативному способу производства, так как он позволяет направленно осуществлять процесс высвобождения БАП с заданными свойствами.

Целью данного обзора предметного поля являлось обобщение и систематизация опыта международных исследований за последние 14 лет в области ферментативного гидролиза как способа высвобождения БАП из молочного сырья.

Материалы и методы: Данный обзор предметного поля был выполнен в соответствии с руководством PRISMA-ScR. Поиск научных трудов был осуществлен в базе данных Google Scholar, так как она позволяет осуществлять поиск научных источников без ограничений по их формату и виду представления научных данных (книга, диссертация, статья), а также включает в себя научные источники из других баз данных и производит сортировку по релевантности.

Результаты: При поиске было выявлено 72 источника, опубликованных с 2007 по 2021 гг. на английском языке. Отобранные работы посвящены вопросам гидролиза микробными протеазами (МП) — 50 %, и коммерческими ферментными препаратами (КФП) — 50 %.

Выводы: Существует ряд задач, решение которых необходимо для повышения уровня коммерциализации научных данных о процессе производства БАП посредством направленного гидролиза. Создание новых баз данных; наращивание исследовательской базы по совместной ферментации микроорганизмами и коммерческими ферментами; определение генов протеаз методом ПЦР позволят повысить практическую применимость исследований и обоснованность проведения большего количества доказательных *in vivo* и клинических исследований.

Ключевые слова: АПФ-ингибирующие пептиды, ДПП-4 ингибирующие пептиды, антиоксидантные пептиды, биоактивные пептиды молочной сыворотки.

Корреспонденция:

Кручинин Александр
Геннадьевич,

E-mail: a_kruchinin@vniimi.org.

Конфликт интересов:

авторы сообщают
об отсутствии конфликта
интересов.

Поступила: 13.09.2023

Принята: 15.11.2023

Опубликована: 30.11.2023

Copyright: © 2023 Авторы



Для цитирования: Кручинин, А.Г., & Большакова, Е.И. (2023). Ферментативный способ производства биоактивных пептидов из молочного белкового сырья: обзор предметного поля. *FOOD METAENGINEERING*, 1(3), 47-65. <https://doi.org/10.37442/fme.2023.3.24>

Enzymatic Method of Bioactive Peptides Production from Milk Protein Raw Materials: A Scoping Review

Alexandr G. Kruchinin, Ekaterina I. Bolshakova

All-Russian Dairy Research Institute,
Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction: For 14 years, interest in the use of dairy raw materials for the production of bioactive peptides (BPs) with antihypertensive, antioxidant and antidiabetic effects has been in a phase of rapid growth because of the need to prevent different diseases. Particular attention is being paid to enzymatic production method, as it allows for a targeted process of BP extraction with specified properties.

Purpose of this scoping review: to summarize and systematize the experience of international research over the last 14 years in the field of FG as a method to extract BPs from milk protein substrates.

Materials and Methods: This scoping review was performed in accordance with the PRISMA-ScR guidelines. Scientific papers were searched in the Google Scholar database, because allows searching for scientific sources without restrictions on their format and type of scientific data presentation (book, dissertation, article), as well as includes scientific sources from other databases and performs relevance sorting.

Results: The search identified 72 sources published between 2007 and 2021 in English. Included sources are devoted to hydrolysis by starter bacteria enzymes (SBE) — 50 % and by commercial enzyme preparations (CEP) — 50 %.

Conclusion: There are a number of challenges that need to be addressed in order to increase the level of commercialization of BP production through directed hydrolysis. Creation of databases; building up the research base on co-fermentation by microorganisms and commercial enzymes; conducting PCR studies of microbial protease genes will increase the practical applicability of research and the validity of conducting more evidence-based in vivo and clinical studies.

Keywords: ACE-inhibitory peptides; DPP-IV-inhibitory peptides; antioxidative peptides; whey bioactive peptides

Correspondence:

Alexandr G. Kruchinin,
E-mail: a_kruchinin@vnimi.org

Conflict of interest:

The authors report the absence of a conflict of interest.

Received: 13.09.2023

Accepted: 15.11.2023

Published: 30.11.2023

Copyright: © 2023 The Authors



To cite: Kruchinin, A.G., & Bolshakova, E.I. (2023). Enzymatic Method of Bioactive Peptides Production from Milk Protein Raw Materials: A Scoping Review. *FOOD METAENGINEERING*, 1(3), 47-65. <https://doi.org/10.37442/fme.2023.3.24>

СОКРАЩЕНИЯ

КФП — коммерческие ферментные препараты

МП — микробные протеазы

ФГ — ферментативный гидролиз

БАП — биоактивные пептиды

МКМ — молочнокислые микроорганизмы

ВВЕДЕНИЕ

Молочное сырье, в том числе вторичное, обладает высоким биологически активным потенциалом (Mazorra-Manzano et al., 2020). Согласно Yadav и др. (2015) белки молока являются подходящим субстратом для получения биологически активных пептидов (БАП), которые характеризуются широким спектром функционального действия, в том числе антигипертензивного, антиоксидантного, антидиабетического и ряда других (Korhonen, 2009; Mohanty et al., 2016). Естественным образом БАП в организме человека высвобождаются в результате гидролиза белков пищеварительными ферментами в ЖКТ (Udenigwe et al., 2021). Наиболее распространенным способом получения БАП *in vitro* является ФГ, что обусловлено специфичностью коммерческих ферментных препаратов к разрыву конкретных пептидных связей и щадящими режимами их применения (Abd El-Fattah et al., 2017). Гидролиз коммерческими ферментными препаратами позволяет осуществить таргетированное производство БАП. Активное развитие высокопроизводительных технологий пептидомики и нарастающее из года в год количество исследований по данной тематике (Kruchinin & Turovskaya, 2022) позволяет получать новые знания о производстве БАП и возможностях по оптимизации их производства, применения и коммерциализации. Согласно мониторинговым данным ВОЗ¹ в последние годы отмечается стремительный рост числа неинфекционных алиментарно-зависимых заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, раковые заболевания, диабет и т.д.). Исходя из этого, весьма перспективным является рассмотрение биоактивных пептидов в качестве естественных и эффективных стимуляторов защитных механизмов организма человека в составе лечебных и/или профилактических молочных продуктов.

Рассматривая исследования, посвященные высвобождению БАП из молочного сырья посредством фер-

ментативного расщепления, следует выделить два основных направления, наиболее встречающихся в литературе, а именно ферментация молочнокислыми микроорганизмами и гидролиз коммерческими или потенциально-коммерческими ферментными препаратами. В работе (López-Fandiño et al., 2006) отмечается, что высвобождение БАП из белков-предшественников естественным образом во время пищеварения является неэффективным методом ввиду непредсказуемости процесса. По этой причине, с целью повышения эффективности высвобождения БАП из структуры белка стали активно использоваться очищенные ферментные препараты животного происхождения (пепсин, трипсин, химотрипсин) для оптимизации гидролиза посредством изменения фермент-субстратного соотношения, pH, температуры и продолжительности процесса. Это способствовало регулированию процесса высвобождения БАП, однако не решило вопрос ограниченности гидролиза, связанного со специфичностью используемых ферментов. Так, в технологию высвобождения БАП были внедрены ферменты микробного (алкалаза, флавозим, проназа, термолизин и нейтраза) и растительного происхождения (папаин, фицин, бромелайн), что позволило извлекать из белка пептидные последовательности с другим количеством аминокислотных остатков, мотивами и биоактивным действием. Также отмечается целесообразность разработки новых ферментных композиций из различных источников, которые могут стать коммерческими, но пока еще находятся на стадии исследований. Согласно ряду исследователей (Gjorgievski et al., 2014; Gonzalez-Gonzalez et al., 2011; Subrota, 2014; Skrzypczak et al., 2017) существует потенциальный интерес к высвобождению БАП из белковой молекулы посредством гидролиза протеазами продуцируемыми различными молочнокислыми микроорганизмами (*Lactobacillus bulgaricus*, *Lactocaseibacillus casei*, *Lactocaseibacillus rhamnosus*, *Lactobacillus helveticus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus acidophilus* и др.) при сквашивании молочного сырья. Отмечается способность отдельных видов и штаммов к высвобождению БАП с антигипертензивным, антиоксидантным, антидиабетическим и др. биологически активным действием из структуры белка (Mazorra-Manzano et al., 2020; Shi et al., 2016; Worsztynowicz et al., 2020; Hidalgo et al., 2015).

¹ Invisible numbers: the true extent of noncommunicable diseases and what to do about them. Report of WHO. <https://www.who.int/publications/item/9789240057661>

В направлении исследований ферментации молочного сырья Gonzalez-Gonzalez и др. (2013); Skrzypczak и др. (2017); Ahn и др. (2007) изучили влияние отдельных молочнокислых микроорганизмов на высвобождение БАП *B. bifidum* MF 20/5, *Lb. helveticus*, *Lb. brevis*, соответственно. Quirós и др. (2007); Gútiez и др. (2013); Worsztynowicz и др. (2020) оценили потенциал высвобождения БАП из молочного сырья, ферментированного *Enterococcus faecalis*. Микроорганизмы, используемые для выработки кисломолочных продуктов, продуцируют протеазы, которые в процессе сквашивания способствуют трансформации белков и образованию сгустка. Этим обусловлены исследования, которые посвящены изучению свойств внеклеточных микробных протеаз (Hidalgo et al., 2015) или протеаз клеточной оболочки микроорганизмов, например, *Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis* в работах Hebert и др., (2008) и Agyei и др., (2015). Так как каждый микроорганизм имеет свою протеолитическую систему, целесообразным представляется оценивать потенциал в высвобождении БАП различными микроорганизмами в компаративном исследовании, что было сделано Donkor и др. (2007) для 8 MKM, Pihlanto и др. (2010) для 9, Gonzalez-Gonzalez и др. (2011) для 8, а Daliri и др. (2018) для 34. Так как данный экспериментальный дизайн является эффективным в скрининге продуктивных микроорганизмов в аспекте высвобождения БАП с определенным биоактивным действием, он был также использован Miclo и др. (2012); Rodríguez-Figueroa и др. (2012); Gjorgievski и др. (2014); Rubak и др. (2020) и другими учеными.

Ферменты, сыграв ключевую роль в создании продуктов нового поколения (молоко A2, гипоаллергенные смеси, низколактозные и безлактозные продукты), еще несколько десятилетий назад стали предметом активных исследований. По этой причине, на сегодняшний день существует множество компаний, предлагающих к продаже коммерческие ферментные препараты, которые обладают специфическим действием и направлены на выполнение определенной пищевой задачи (разрушение аллергенных участков, высвобождение биоактивных пептидов, повышение эмульгирующих свойств, повышение растворимости и т.д.). Эти ферментные препараты могут характеризоваться включением одного или нескольких ферментов с одинаковым оптимумом действия. Написано множество работ по высвобождению БАП из молочного сырья посредством коммерческих ферментов, и анализ их содержания позволяет произвести их разделение на 4 основных направления.

Учеными Nongonierma и др. (2013); Fernández-Fernández и др. (2017); Agarkova и др. (2020) исследовано влияние факторов (температуры, экспозиции, фермент-субстратного соотношения, pH, субстрата, иммобилизации, концентрации Ca) на процесс высвобождения БАП из молочных белков для различных ферментов, что обоснованно является ключевым аспектом данного процесса, так как влияет на его эффективность. В свою очередь, Farrokhi и др. (2020); Bamdad и др. (2017); Fernández-Fernández и др. (2018); Monari и др. (2019) исследовали пути по повышению выхода БАП посредством совместного использования гидролиза с другими технологиями, а именно с микропартикуляцией, обработкой высоким давлением и мембранной обработкой. В вопросе повышения эффективности процесса высвобождения БАП существенную роль играет поиск новых специфических протеаз, некоторые из которых исследованы Mazorra-Manzano и др. (2020); Cimino и др. (2015); Villadóniga и др. (2018). Изучение потенциала различных ферментов в высвобождении БАП из молочного сырья обуславливают также необходимость проведения компаративных исследований, которые ранее уже были проведены к настоящему времени Lacroix & Li-Chan, (2012); Adjonu и др. (2013); Le Maux и др. (2016); Noren, (2015).

В упомянутых работах рассматриваются конкретные вопросы в производстве БАП с заданными свойствами посредством использования коммерческих и микробных протеаз. Все они предлагают перспективный путь к коммерциализации этого процесса, который позволит производить натуральные эффективные стимуляторы защитных механизмов организма человека. При этом, данное направление производства еще не масштабировано, а обогащение продуктов питания БАП широко не используется в производственной практике. На наш взгляд, глубокая систематизация научных результатов по ФГ с высвобождаемыми БАП, создание новых алгоритмов и стратегий исследований в данной области на основании продуктов такой систематизации (базы данных, инструменты для прогнозирования) позволят ускорить процесс коммерческой реализации научных данных. В связи с этим целью исследования было обобщение опыта международных исследований за последние 14 лет в области ФГ, как способа высвобождения БАП из молочных белковых субстратов, и классификация внутренних направлений для формирования обобщенной картины существующих пробелов в данной исследовательской нише. При этом, осуществление

категоризации данных по данному вопросу позволит разделить векторы дальнейших исследований и определить аспекты научных исследований по вопросу ферментативной обработки молочного сырья, используемого для высвобождения БАП с антигипертензивными, антиоксидантными и антидиабетическими свойствами, препятствующих коммерческой реализации данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Заявление о прозрачности исследования

Данный обзор предметного поля был выполнен в соответствии с руководством PRISMA-ScR (Tricco et al., 2018). Перед началом исследования авторами был составлен протокол, который был зарегистрирован на OpenScienceFramework (OSF) (<https://osf.io/zj6v7/>). Авторы подтверждают, что исследование соответствовало протоколу и стратегии поиска. Отличия в прописанном протоколе и совершенными авторами действиями отражены в отклонениях от протокола.

Таблица 1

Критерии включения и исключения источников в обзор предметного поля

Критерий	Включение	Исключение	Обоснование
География	Были включены все страны, исследователи из которых опубликовали статьи на английском языке.	Были исключены статьи тех стран, которые опубликованы не на английском языке.	Данное решение было принято с целью исключения упущенной опубликованной литературы с данными по тематике обзора.
Контекст	Были включены статьи, описывающие один из способов производства биоактивных пептидов с АПФ-ингибирующим, DPP4-ингибирующим и антиоксидантным действием, а именно ФГ.	Были исключены статьи, не описывающие производство БАП ферментативным способом, а также статьи, в которых предметом исследования являлись иные способы производства БАП с указанными свойствами.	Ферментативный способ является основным и одним из самых эффективных в производстве БАП с заданными свойствами. В связи с этим только данный способ был рассмотрен в данном исследовании.
Концепция	В обзор были включены только работы, описывающие высвобождение биоактивных пептидов ферментативным способом только из молочного сырья, полученного только от коров.	При поиске исключались другие млекопитающие, которое могут быть продуцентами молока. (buallo, goat, camel, deer, donkey и другие животные, которые были обнаружены при поиске, как фактор, препятствующий направленному извлечению информации. Также были исключены другие белковые субстраты, которые могут стать сырьем для высвобождения биоактивных пептидов (peanut, seeds, alga, salmon, tuna, salamander, wheat и другие, препятствующие поиску) Биоактивные функции все кроме ACE-inhibitory; DPP4-inhibitory; antioxidative не рассматривались и статьи, в которых содержались данные по другим функциям БАП исключались.	Объектом исследования является именно коровье молоко. Целью исследования были изучить ФГ как способ производства БАП конкретно с АПФ-ингибирующим, DPP4-ингибирующим и антиоксидантным действием. Выделенные биоактивные свойства отвечают статистическим данным по высоким показателям заболеваемости и смертности соответствующими недугами, при этом молочное сырье обладает высоким потенциалом к высвобождению БАП с указанными свойствами.
Язык	Английский.	Все языки, кроме английского.	Международный язык, доступный исследователям и обычным читателям со всего мира.

Критерии отбора источников

Обзор включал эмпирические и обзорные научные статьи, а также главы из книг и диссертаций. По географическому признаку источники не были ограничены, но все публикации, включенные в исследование, были опубликованы на английском языке в полнотекстовом варианте. Отобранные источники обязательно отвечали исследовательским вопросам обзора и описывали ФГ молочного белкового сырья с целью высвобождения БАП с заданными свойствами. Исследования, включенные в обзор, также были ограничены выбором конкретных функциональных свойств, которыми могут обладать биоактивные пептиды из молочного белкового сырья (антидиабетическая, антиоксидантная и антигипертензивная), а также источником субстрата — молочное сырье, полученное от коров. Подробно критерии включения и исключения представлены в Таблице 1.

Критерий	Включение	Исключение	Обоснование
Типы источников	Обзорные и эмпирические статьи, книги и диссертации.	Короткие сообщения, тезисы.	Обзорные позволяют изучить уже систематизированные данные и выявить пробелы в научном знании по тематике, эмпирические статьи позволят найти данные для закрытия этих пробелов. Короткие сообщения и тезисы не представляют достаточного количества информации для анализа.
Статус публикации	Опубликованные полнотекстовые публикации	Все источники, которые не были опубликованы в полнотекстовом варианте.	Данные статьи прошли рецензирование.

Стратегия поиска

Нами был проведен поиск в базе данных Google Academy, чтобы найти документы, опубликованные в период с 2007 по 2021 год. 2007 год является годом начала активного роста публикаций по теме «Биоактивные пептиды из молочного сырья», что подтверждается данными ряда обзорных работ, описывающих те или иные аспекты данной тематики. В список источников для обзора после поиска по составленным критериям были включены статьи, отвечающие ключевым запросам и исследовательским вопросам, найденные в результате сканирования списков ссылок и работ исследователей в области пептидомиики в молочной промышленности. При поиске были использованы следующие запросы:

- (1) enzymatic fermentation “milk OR whey protein hydrolysis AND bioactive peptides”
- (2) bioactive peptides “milk OR whey protein enzymatic hydrolysis”
- (3) “fermented milk OR whey” hydrolysis “bioactive peptides”
- (4) “bioactive peptides production” AND “milk OR whey”
- (5) “bioactive peptides production” optimization “milk OR whey”

Таблица 2

Таблица для извлечения данных

Авторы	Год	Название на русском языке	Основные вопросы	Основные результаты	Ключевые слова
E. Agarkova, A. Kruchinin, N. Zolotaryov, N. Pryanichnikova, Z. Belyakova, T. Fedorova	2020	Переработка компонентов творожной сыворотки для производства функциональных продуктов питания	Оптимизация переработки творожной сыворотки и использованию ее в качестве высокопитательного функционального ингредиента в производстве продуктов питания.	Оптимальные параметры для гидролиза творожной сыворотки с помощью протеазы <i>Aspergillus oryzae</i> : температура — 46,4 °C; продолжительность — 180 мин., количество ферментного препарата — 9,5 % от содержания белка. Антиоксидантная активность полученных гидролизата составила 7,51 ТЕ ммоль/л, а степень гидролиза — 17,96 %.	Cottage cheese whey, protein, enzymatic hydrolysis, functional ingredient, <i>Aspergillus oryzae</i> , concentration factor

дователей в каждом из направлений, отличалось. При этом по результатам сбора данных в таблицы такого вида после анализа полнотекстовых публикаций было обнаружено, что существуют пересекающиеся поля в двух направлениях, а именно исследования, описывающие совместное использование КФП и МП и обзорные статьи, включающие данные как по гидролизу КФП, так и МП. Так как в таблице для извлечения данных были предусмотрены графы “основные вопросы” и “основные результаты”, сложностей в выявлении и вычленении пересекающихся полей выявлено не было. Поэтому авторами было решено оптимальным оставить структуру для извлечения данных в таком виде.

Отклонения от протокола

Несмотря на то, что в ограничения поиска входило исключение субстратов, отличных от сырья, полученного от коровы, представленного словами “beef”, “deer”, “goat”, “camel” и др., при поиске источников для обзора в них была включена статья, в которой встречается “beef” в анализируемых текстовых фрагментах. Авторы приняли решение включить статью в обзор, так как она отвечала основным исследовательским вопросам, так как “beef” в данном случае являлось характеристикой не субстрата, а объектом, который обогащали антиоксидантными БАП, полученными из казеина.

РЕЗУЛЬТАТЫ

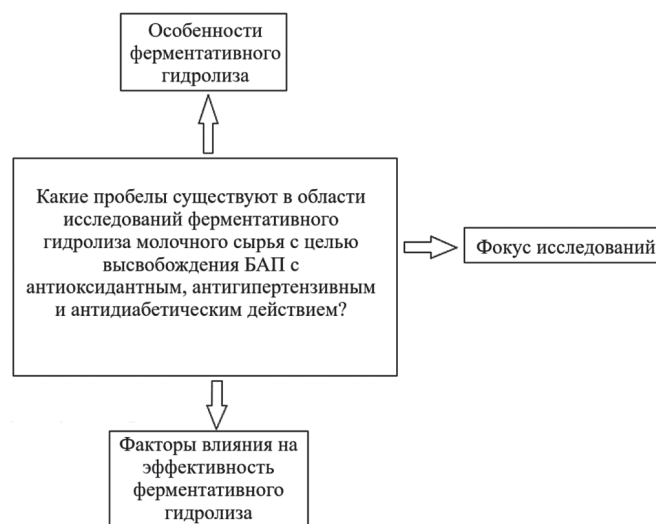
Результаты поиска и процесс отбора

Предлагаемый обзор предметного поля направлен на обобщение существующих в литературе данных об актуальных вопросах о ферментативном способе производства биоактивных пептидов с АПФ-ингибирующими, ДПП4-ингибирующими и антиоксидантными свойствами, которые можно высвободить из структуры молочных белков, определяющих настоящий и будущий потенциал использования молочной сыворотки в качестве субстрата для их получения. Результаты данного обзора представлены в соответствии с ментальной картой, представленной на Рисунке 1.

В результате поиска было первично отобрано 229 источников, из которых по критерию отбора “дубликаты” было исключено 9 источников. 74 статьи были исключены, так как в них исследование вопросов ферментативного способа производства БАП с задан-

Рисунок 1

Ментальная карта исследования



ными свойствами из молочного сырья являлось не основным предметом изучения и только фрагментарно были представлены данные о ФГ. Также 3 статьи были исключены по причине несоответствия требуемому языку статей по критериям отбора. 15 публикаций было исключено, так как не было найдено полнотекстовых статей. Анализ текста 137 публикаций по критерию приемлемости позволил исключить 62 источника как несоответствующие исследовательским вопросам. Позже при составлении таблиц было исключено еще 7 источников по этому же критерию и добавлено 3, на которые были представлены ссылки в исключенных материалах, так как они включали в себя информацию, соответствующую исследовательским вопросам. В результате обзор включил в себя обобщение данных 72 источников, которые могут быть найдены в полнотекстовом варианте и удовлетворяют всем критериям отбора и задачам исследования. Диаграмма отбора источников для обзора предметного поля по PRISMA-ScR представлена на Рисунке 2.

Информация об отобранных работах была выгружена из программного обеспечения “Mendeley”, где производился отбор, в виде файла формата .ris. Полученный файл был загружен в программу “VOSViewer”. С помощью этой программы из 72 работы всего было извлечено 187 ключевых слов, из которых для графического представления было отобрано 25 ключевых слов, встречающихся ≥ 2 раз (Рисунки 3,4).

Рисунок 2

Диаграмма процесса отбора источников для обзора предметного поля по PRISMA-ScR

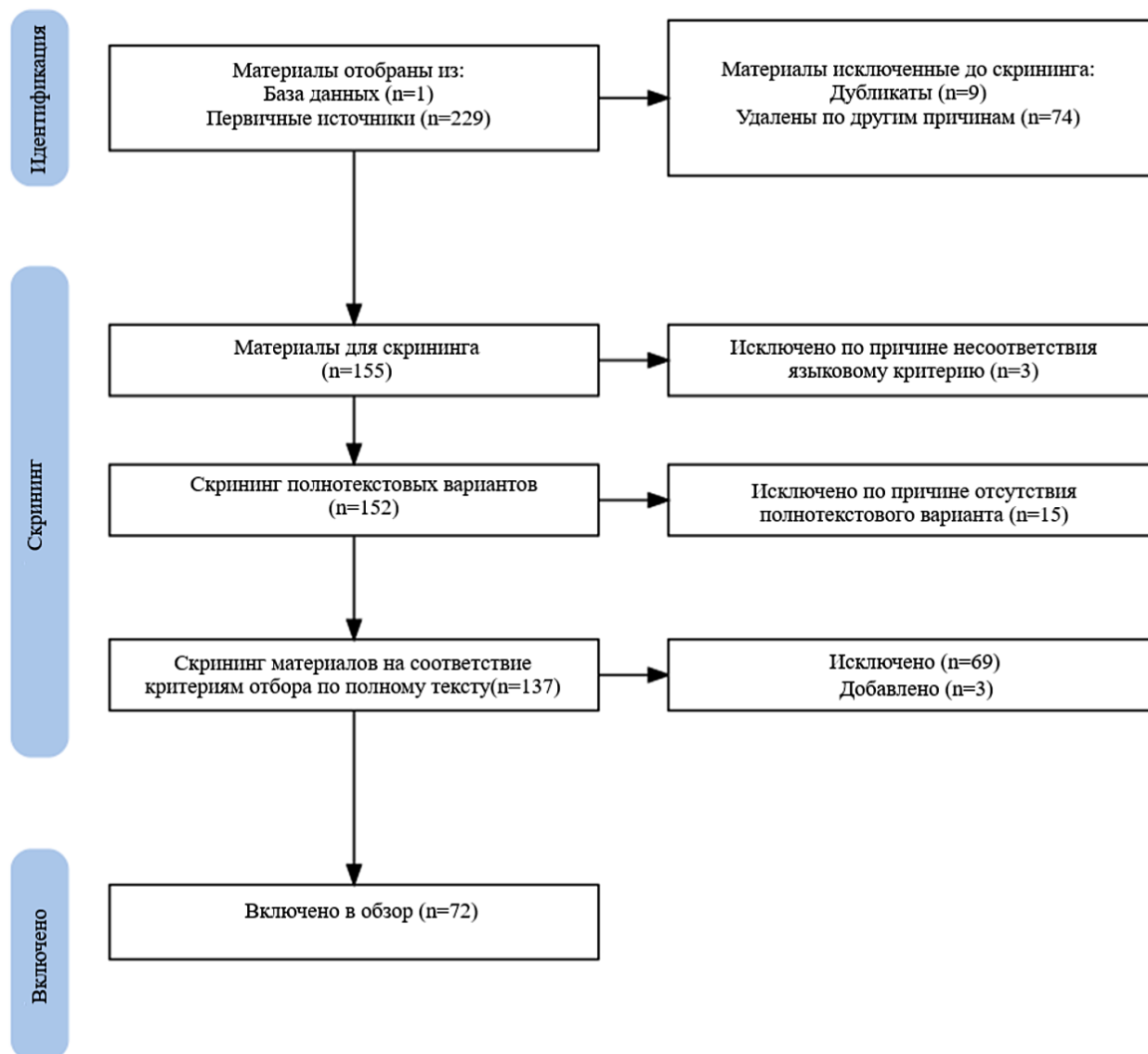


Рисунок 3 представляет карту визуализации частоты встречаемости ключевых слов, который дополняет рисунок 4, представляющий полное картирование ключевых слов с включением их взаимосвязей. По карте ключевых слов видно, что все статьи связаны основным ключевым понятием "bioactive peptides", а сформированные группы образуют область основных направлений (субстраты: "whey protein", "casein"; функции пептидов: "antihypertensive" или "ace-inhibitory", "antioxidant", "dpp-4-inhibition"; микроорганизмы для ферментации: "lactobacillus helveticus", "probiotics", "enterococcus faecalis"; предварительная обработка: "ultrafiltration"),

которые также можно найти на карте ("enzymatic hydrolysis", "fermentation").

Преобладающее количество исследователей по результатам данного обзора оказались учеными из Австралии и заняли 10,5% от общего распределения. По 7% пришлось на Ирландию и Бразилию, 5,8% на Великобританию, 4,7% на Мексику, Испанию, Индию, Канаду и Корею, 3,5% на Китай, Аргентину, Италию, Уругвай и Францию, 2,3% и менее на другие страны, представленные в Таблице 3. Стоит отметить, что аффилиация авторов из одной статьи в некоторых случаях отличалась, поэтому ссылки, представленные в таблице, могут повторяться.

Рисунок 3

Частота встречаемости ключевых слов

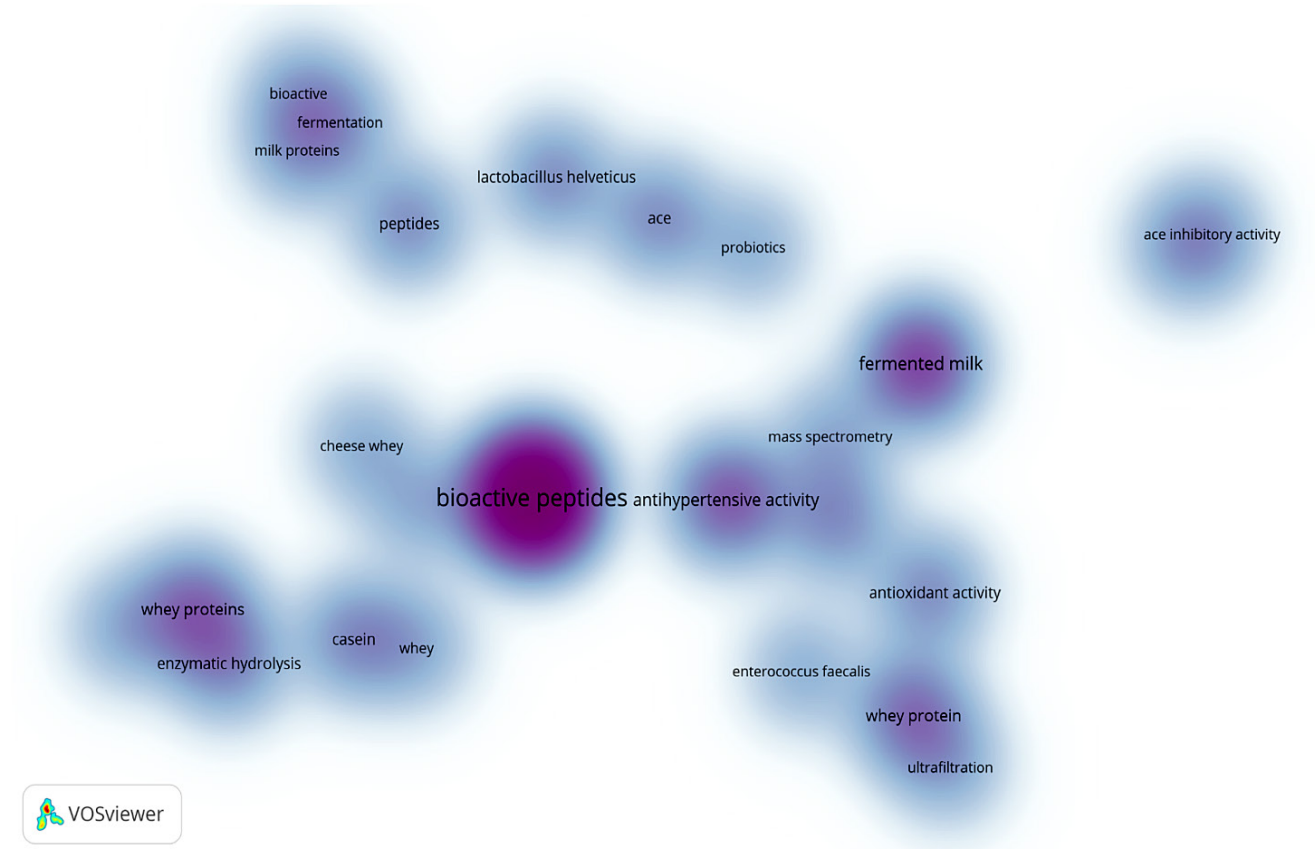


Рисунок 4

Карта взаимосвязи ключевых слов

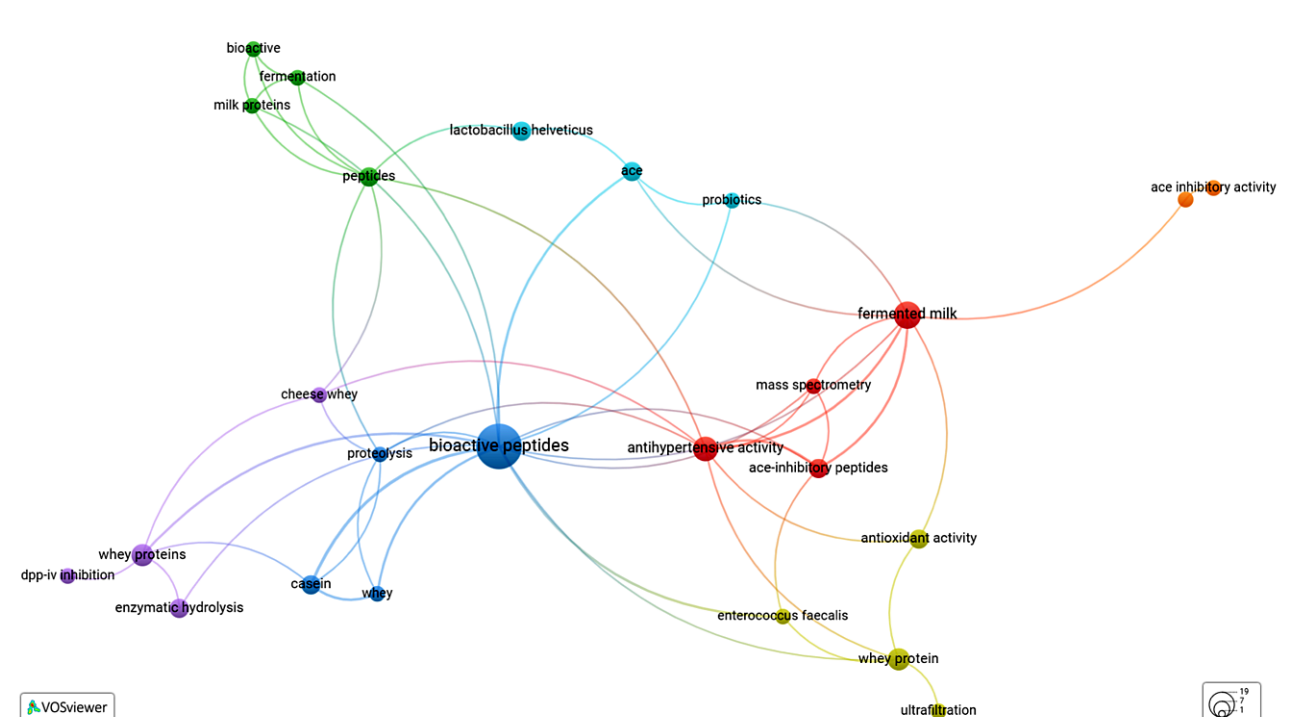


Таблица 3

Распределение статей по географическому признаку

Страна	Количество статей	Ссылки
Австралия	9	(Donkor et al., 2007) (Augustin and Udabage, 2007) (Adjonu et al., 2013) (Agyei et al., 2013) (Agyei & He, 2015) (Shi et al., 2017) (Ahtesh, Stojanovska & Apostolopoulos, 2017) (Sultan et al., 2017) (Nongonierma et al., 2013)
Ирландия	6	(Hayes et al., 2007) (Nongonierma et al., 2013) (O'Keeffe & Fitzgerald, 2015) (Le Maux et al., 2015) (Le Maux et al., 2016) (Le Maux, Nongonierma & FitzGerald, 2017)
Бразилия	6	(Rocha, 2008) (Rossini et al., 2009) (De Castro and Sato, 2014) (Morais et al., 2015) (Lorenzetti et al., 2020) (Hidalgo et al., 2015)
Великобритания	5	(Ortiz-Chao et al., 2009) (Gonzalez-Gonzalez, Tuohy & Jauregi, 2011) (Gonzalez-Gonzalez, Gibson & Jauregi, 2013) (Raikos & Dassios, 2014) (Pa'Ee et al., 2015)
Мексика	4	(Rodríguez-Figueroa et al., 2012) (Venegas-Ortega et al., 2019) (Mazorra-Manzano, Robles-Porchas, et al., 2020) (Mazorra-Manzano, Mora-Cortes, et al., 2020)
Испания	4	(Quirós et al., 2009) (Quirós et al., 2007) (Gútiérrez et al., 2013) (Tavares et al., 2011)
Индия	4	(Naik et al., 2013) (Mann et al., 2019) (Subrota et al., 2015)
Канада	4	(Lacroix & Li-Chan, 2012) (Noren, 2015) (Bamdad et al., 2017) (Daliri et al., 2018)
Китай	3	(Li-jun, Chuan-he & Zheng, 2008) (Tu et al., 2018) (Kamau et al., 2010)
Корея	4	(Ahn et al., 2007) (Bamdad et al., 2017) (Daliri et al., 2018) (Oh et al., 2016)
Аргентина	3	(Hebert, Saavedra & Ferranti, 2010) (Hidalgo et al., 2015) (Cimino et al., 2015)
Италия	3	(Hebert, Saavedra & Ferranti, 2010) (Gonzalez-Gonzalez, Tuohy & Jauregi, 2011) (Monari et al., 2019)
Уругвай	3	(Fernández-Fernández, López-Pedemonte & Medrano-Fernandez, 2017) (Villadóniga, Macció & Cantera, 2018) (Fernández-Fernández et al., 2018)
Франция	3	(Miclo et al., 2012) (Hafeez et al., 2013) (Raveschot et al., 2018)
Германия	2	(Cheison et al., 2012) (Sultan et al., 2017)
Индонезия	2	(Rubak et al., 2019) (Rubak et al., 2020)
Иран	2	(Gjorgievski et al., 2014) (Farrokhi et al., 2020)
Кения	2	(Cheison et al., 2012) (Kamau et al., 2010)
Польша	2	(Skrzypczak et al., 2017) (Worsztynowicz et al., 2020)
США	2	(Guo, 2019) (Robinson et al., 2021)
Финляндия	2	(Korhonen, 2009) (Pihlato et al., 2010)
Япония	2	(Rasika et al., 2015) (Wakai et al., 2012)
Болгария	1	(Panayotova, Pashova-Baltova, Dimitrov, 2018)
Дания	1	(Robinson et al., 2021)
Египет	1	(Abd El-Salam, El-Shibiny, 2017)
Колумбия	1	(Morales García et al., 2021)
Нидерланды	1	(Schalk, 2009)
Пакистан	1	(Sultan et al., 2017)
Португалия	1	(Tavares et al., 2011)
Россия	1	(Agarkova, Kruchinin. et al., 2020)
Шри-Ланка	1	(Rasika et al., 2015)

Наибольшее количество статей по тематике (13%), было опубликовано в 2015 году. 2013, 2018, 2020 года также характеризовались достаточно высоким количеством публикаций — по 9,7% от общего распределения. Полное распределение по годам представлено на Рисунке 5.

Анализ полнотекстовых источников позволил подтвердить наличие двух основных направлений в исследованиях по ФГ молочного белкового сырья с целью высвобождения БАП с заданными свойствами, а также разделить данные направления на подтемы (Рисунок 6), которые отвечали исследовательским вопросам, про-

Рисунок 5

Распределение публикаций по годам

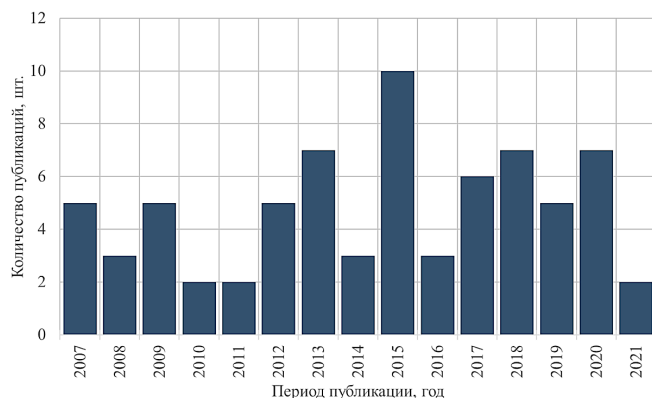
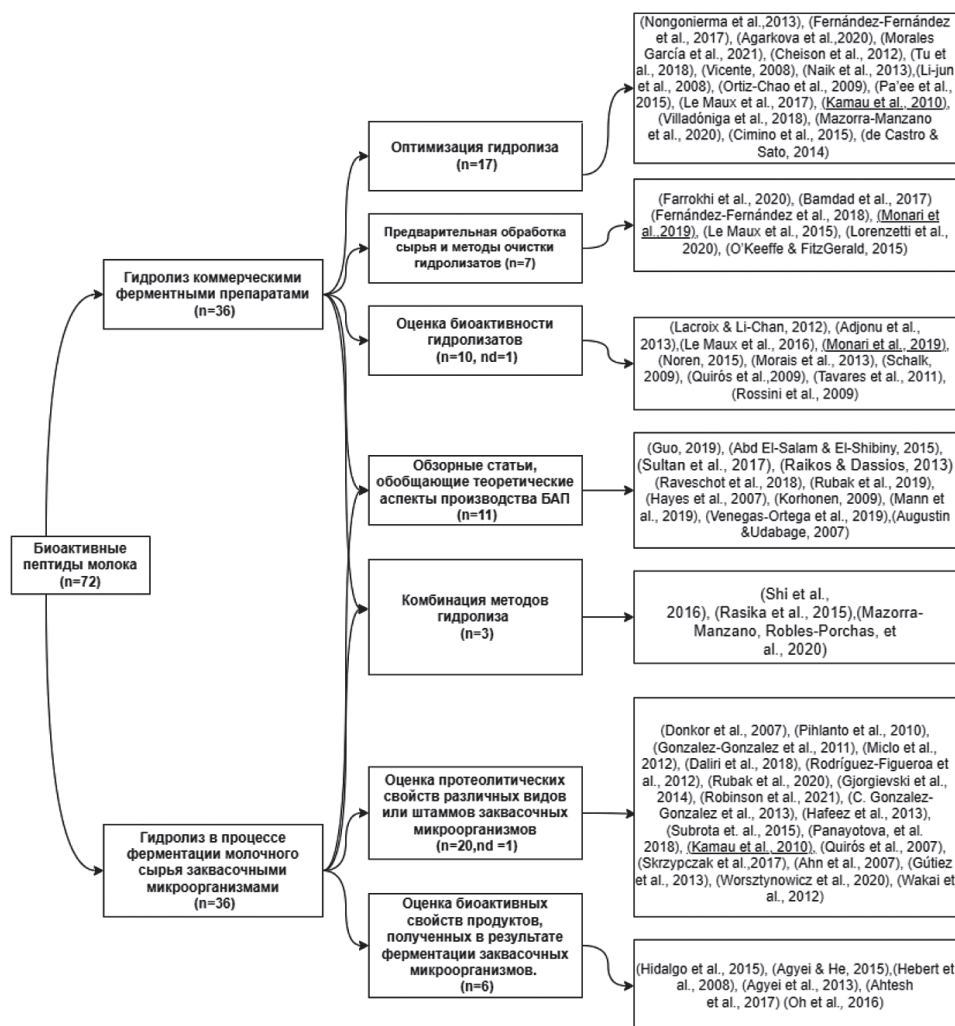


Рисунок 6

Категоризация статей, включенных в окончательный обзор



Примечание. n — количество источников, nd — количество источников, уже ранее включенных в другой блок, — — подчеркнутый стиль для визуализации статей, которые включены в несколько блоков.

личных заквасочных микроорганизмов, а 8,3% — оценку биоактивных свойств продуктов, полученных в результате ферментации МП. Также для обоих направлений было сформировано два общих блока: обзорные статьи, обобщающие теоретические аспекты производства БАП путем ФГ (15,3%), и комбинация методов гидролиза КФП и МП (4,2%).

Ферментативный гидролиз КФП

Основными вопросами в исследовании гидролиза молочного белкового сырья посредством КФП являлись оптимизация процесса высвобождения БАП с заданными свойствами, повышение его эффективности, а также влияние различных КФП на биоактивное действие гидролизатов. Авторами было представлено совокупное влияние pH, фермент-субстратного соотношения, температуры гидролиза и его экспозиции (Cheison et al., 2012; Agarkova et al., 2020; Schalk, 2009 и др.), концентрации кальция (Pa'Ee et al., 2015) и других факторов (субстрата, фермент-субстратной специфичности), влияющих на эффективность ферментативной обработки и биоактивность гидролизатов (Noren, 2015; Adjonu et al., 2013). В вопросе повышения эффективности гидролиза Vicente (2008) в своем исследовании показал, что иммобилизация трипсина повышает его термостабильность и позволяет использовать в более широких температурных диапазонах гидролиза; Farrokhi и др. (2020) отметили повышение антиоксидантной активности гидролизата при предварительном нанофибрировании сывороточного белка, а Bamdad и др. (2017) представили способ увеличения выхода биоактивных пептидов посредством обработки высоким давлением. Каждое из представленных исследований можно обоснованно назвать прорывным, так как они предлагают доказанные технологические алгоритмы, способные качественно и/или количественно улучшить готовый продукт.

Ферментативный гидролиз МП

Daliri и др. (2018) произвели сравнительную оценку протеолитической активности 34-х штаммов молочнокислых бактерий и их потенциала к высвобождению БАП из молочного сырья. Так как данный экспериментальный дизайн представляется эффективным, ранее Donkor и др. (2007) сравнили в своей работе 8 видов МКМ, Pihlanto и др. (2010) — 25 МКМ, а Miclo

и др. (2012) исследовали 10 штаммов вида *Streptococcus thermophilus*. На основании таких работ формируются обзоры, систематизирующие данные по ФГ МКМ (Raveschot et al., 2018), (Rubak et al., 2019) и играющие значимую роль в формировании вектора дальнейших исследований. Влиянию различных таксонов на производство БАП учеными также было уделено достаточно внимания. Так, Gonzalez-Gonzalez et al., (2013) описали субстрат-ферментную специфичность протеаз штамма *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 к высвобождению антигипертензивных пептидов из структуры белков, что Quirós и др. (2007) ранее сделали для *Enterococcus faecalis*. В свою очередь, Shi и др. (2016) исследовали совокупное влияние заквасочного микроорганизма *Lb. helveticus* и коммерческого фермента Flavorzyme® на высвобождение БАП с АПФ-ингибирующим действием, Rasika и др. (2015) описали синергетический эффект *Saccharomyces cerevisiae* K7 и *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* NBRC 12007 в данном процессе, а как на него влияет нативная микрофлора подсырной сыворотки оценили Mazorra-Manzano & Robles-Porchas и др. (2020).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на то, что высвобождение БАП с антиоксидантным, антигипертензивным и антидиабетическим действием из молочного сырья, является актуальным вопросом, научные труды в данном поле до сих пор не находят эффективного практического применения. В связи с этим данное исследование было направлено на выявление аспектов, препятствующих коммерческой реализации результатов проведенных исследований. За период с 2007–2022 гг. было задокументировано большое количество статей, посвященных вопросам производства биоактивных пептидов с заданными свойствами ферментативным способом. При подготовке данного обзора предметного поля было проанализировано 229 научных источников (статей, глав книг, диссертаций) и отобрано 72 статьи для полнотекстового изучения, которые отвечали запросам исследования, из которых 36 статей были посвящены гидролизу молочных белков коммерческими ферментными препаратами, а 36 — протеазами заквасочной микрофлоры. Несмотря на большое количество статей, затрагивающих процесс производства БАП, существенным ограничением к систематизации исследований являлось отсутствие единого методологического подхода. Поэтому при систематизации исследований отобранные статьи были

подразделены на 2 основные категории производства БАП: гидролиз белков МП и КФП. В поле исследования гидролиза молочного белкового сырья КФП было идентифицировано 3 подтемы, а именно оптимизация гидролиза, предварительная обработка сырья и очистка гидролизатов в технологии высвобождения БАП, а также оценка биоактивности гидролизатов. В свою очередь, научные работы по ФГ МП представляли данные по оценке протеолитической активности заквасочной микрофлоры и оценке биоактивных свойств в продуктах, полученных таким методом. При этом, для основных двух категорий было выделено 2 общих подраздела, обобщающих теоретические и практические результаты исследований, затрагивающие производство БАП методами КФП и МП. На основании результатов отобранных научных работ нами были определены основные векторы исследований в поле ФГ молочного белкового сырья с целью производства БАП с заданными свойствами, которые требуют внимания со стороны ученых, так как, по нашему мнению, они способны повысить эффективность извлекаемых данных.

Обзор включенных источников

Авторами отмечается, что при наличии высокого потенциала использования ценных результатов научных работ, описывающих особенности различных протеолитических систем КФП и МП, их влияние на биоактивность гидролизатов, конкретные режимы оптимизации процесса ФГ, способы повышения эффективности процесса посредством слияния нескольких подходов, в вопросе их коммерческой реализации они являются лишь отдельными фрагментами в большой системе данных, что препятствует их широкому использованию.

Высокий потенциал использования научных трудов в данном поле подтверждается разнообразием их результатов и конкретной направленностью. Так, например, в рамках направления исследования ФГ МП, Hayes и др. (2007) последовательно описали процесс гидролиза протеолитической системой молочнокислых микроорганизмов, протеиназами клеточной оболочки и внутриклеточными пептидазами, Venegas Ortega и др. (2019) рассмотрели МКМ как клеточную фабрику, а Mann и др. (2019) охарактеризовали потенциал сывороточных белков к высвобождению БАП с различным биоактивным действием (антигипертензивным, антиоксидантным, антидиабетическим и др.). В производстве БАП ферментативным гидролизом КФП на основании,

исследованных источником основными задачи являются повышение выхода БАП с заданными свойствами и степенью гидролиза (DH), а также получение новых пептидов. И здесь ученые находят различные подходы, Mazorra-Manzano и др. (2020); Tavares и др. (2011); Le Mauх и др. (2016,2017) и др. исследуют параметры гидролиза с применением конкретных КФП или потенциальных КФП и формируют рекомендации для определенной цели, Cheison и др., (2012) для гидролиза используют стеклянный реактор периодического действия, а Bamdad и др. (2017); O'Keeffe & Fitzgerald, (2015); de Castro, (2014); Lorenzetti и др. (2020) внедряют дополнительные стадии в этот процесс в виде воздействия ультразвуком, высоким давлением и последующей обработкой на мембранных установках. Важные аспекты производства БАП как посредством микробной ферментации, так и гидролиза коммерческими ферментными препаратами, были затронуты также в работе Korhonen, (2009), который обобщил данные, опубликованные к 2009 году, о ряде МКМ и отдельных ферментов, в частности об их влиянии на высвобождение БАП, протеолитической активности, потенциале использования в производстве БАП и их сравнительной оценке. Рядом других ученых (Abd El-Salam & El-Shibiny, 2015; Sultan et al., 2017; Augustin & Udabage, 2007 и др.) также были проведены исследования по обобщению и систематизации данных в области ферментативной обработки молочного белкового сырья с целью высвобождения БАП.

Все перечисленные в обзоре исследования характеризуются глубиной и высокой ценностью с точки зрения практической применимости, но при этом как и в случае с работами по ФГ КФП, они полезны каждый по отдельности, но в вопросе масштабирования процесса высвобождения БАП из молочного сырья имеют мало веса, так как описывают частные случаи.

По нашему мнению, целесообразным в данном вопросе является создание баз данных, в которые будут внесены результаты скринингов микроорганизмов на их способность к продуцированию протеаз с указанием штамма, условий культивирования и других значимых параметров. Наличие таких баз данных даст наглядное представление о имеющихся пробелах в исследованиях по данной теме и сможет стать основой для разработки новых кисломолочных продуктов с биоактивными свойствами и дизайнов экспериментов, направленных на коммерциализацию БАП. При этом, бесспорно полезным будет наработка научно-практической базы исследова-

дований по совместному применению коммерческих ферментных препаратов и микроорганизмов, так как каждый из этих инструментов для проведения гидролиза имеет свои преимущества и недостатки. Также, определение генов протеаз различных микроорганизмов методом ПЦР с опорой на сформированную базу будет расширять знание о возможностях нативных ферментных системах микроорганизмов и представлять основу для новых решений в вопросе высвобождения БАП.

Сильные стороны и ограничения обзора

Данный обзор предметного поля является первым в заявленной тематике. Однако ранее исследователями было представлено достаточное количество ценных обзоров, касающихся БАП из молочного белкового сырья с заданными свойствами, полученных посредством ФГ. В настоящем обзоре отмечено, что молочное сырье, полученное от коров, обладает высоким потенциалом к высвобождению биоактивных пептидов, что подтверждается результатами обзорных работ Sz wajkowska и др. (2011); Park & Nam (2015). По нашему мнению, данный факт является значимым основанием для повышения эффективности исследований в данной тематике, что подчеркивается в обзоре Nongonierma & FitzGerald (2017), описывающих недостатки различных инструментов *in silico* в вопросе прогнозирования процесса высвобождения БАП. С этой целью исследования направлены на обсуждение и обобщение данных по методам высвобождения БАП, их механизмам действия. Madureira и др. (2010) в своей обзорной работе в результате описания биоактивного потенциала различной функциональной направленности для конкретных белков молочной сыворотки (α -LA, β -LG, BSA, k-CN, LF) и представления характеристики механизмов действия БАП с антигипертензивной, антитромботической, опиоидной, иммуномодулирующей функциями, обратили внимание на различие в характере сырья, модельных системах и, что более значимо, методологиях, используемых для проведения научных работ, что также было выявлено и в нашей работе. В связи с этим, актуальным является категоризация ключевых вопросов в различных направлениях исследований ФГ с целью высвобождения БАП из молочного белкового сырья с заданными функциями, которая была проведена нами в данной работе с точки зрения основных подходов к ФГ. Так, несмотря на то, что обзоры, описывающие общие аспекты производства БАП (Korhonen, 2009; Sultan et al., 2017;

Guo, 2019), играют важную роль в повышении заинтересованности и осведомленности научного сообщества о состоянии вопроса в определенный момент времени, для создания эффективных дизайнов экспериментов требуется конкретизация векторов дальнейших исследований в каждой подтеме сформированных направлений. Последнее также было реализовано в рамках данного обзора.

В рамках этого обзора не проводилась методологическая оценка качества работ по тематике ФГ молочного белкового сырья с целью высвобождения БАП с заданными свойствами. Его целью являлось выявить аспекты научных исследований в данном поле с точки зрения постановки эксперимента и наличия связей между работами, препятствующие коммерческой реализации извлекаемых учеными данных и внедрению технологии производства БАП посредством ФГ в широкое направление. Данный обзор не учитывал работы по оценке биоактивности гидролизатов методами *ex vivo*, *in vivo*, а также клинические исследования, которые играют значимую роль в доказательстве функционального действия БАП, так как это масштабный блок данных, для которых требуется проведение отдельной работы. По этой же причине не учитывались возможные неблагоприятные эффекты (токсичность, аллергенность и сенсорика) гидролизатов с БАП, которые являются весомыми в продвижении данной технологии.

Тема высвобождения БАП с заданными свойствами из молочного сырья посредством ФГ является очень обширной и требует разделения на блоки и подтемы, которые каждый по отдельности нуждаются в оценке их положения на сегодняшний день для определения дальнейшего вектора развития.

Выводы

Данный обзор предметного поля представляет собой структурный анализ и обсуждение исследований за последние 14 лет, связанных с вопросами ФГ молочного белкового сырья с целью высвобождения антиоксидантных, АПФ- и ДПП-IV-ингибирующих пептидов. В работе представлена четкая категоризация исследований по подтемам, что позволяет более направленно определить векторы дальнейших исследований, нацеленных на повышение эффективности применения извлекаемых данных. Вместе с тем, был выявлен ряд пробелов, связанных с обобщением и систематизацией данных

в области ФГ МП в базы данных и созданием на их основе инструментов для прогнозирования, а также формированием мотивированных алгоритмов совместного гидролиза МП и КФП с использованием различных способов предварительной обработки субстрата и очистки готовых гидролизатов. Также, стоит обратить внимание на пополнение и/или формирование баз данных с информацией о свойствах и субстратной специфичности МП, а также на проведение работ в поле заквашивания продуктов, обогащенных БАП МКБ с дальнейшим анализом свойств. Полученные в данном обзоре данные могут быть использованы в качестве рекомендаций для дизайна экспериментов по ФГ белкового молочного

сырья, а также для создания пакетов программ с целью повышения эффективности использования извлекаемых данных.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Александр Геннадьевич Кручинин: концепция / идея; методология; администрирование проекта, вычитывание рукописи.

Екатерина Ивановна Большакова: исследование / сбор данных; валидация; создание черновика рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Abd El-Salam, M. H., El-Shibiny, S. (2015). Preparation, properties, and uses of enzymatic milk protein hydrolysates. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(6), 1119–1132. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.899200>
- Adjonu, R., Doran, G., Torley, P., Agboola, S. (2013). Screening of whey protein isolate hydrolysates for their dual functionality: Influence of heat pre-treatment and enzyme specificity. *Food Chemistry*, 136(3–4), 1435–1443. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.09.053>
- Agarkova, E., Kruchinin, A., Zolotaryov, N., Pryanichnikova, N., Belyakova, Z., Fedorova, T. (2020). Processing cottage cheese whey components for functional food production. *Foods and Raw Materials*, 8(1), 52–59. <https://doi.org/10.21603/2308-4057-2020-1-52-59>
- Agyei, D., He, L. (2015). Evaluation of cross-linked enzyme aggregates of Lactobacillus cell-envelope proteinases, for protein degradation. *Food and Bioproducts Processing*, 94, 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2015.01.004>
- Agyei, D., Lim, W., Zass, M., Tan, D., Danquah, M. K. (2013). Bioanalytical evaluation of Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis 313 cell-envelope proteinase extraction. *Chemical Engineering Science*, 95, 323–330. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2013.03.049>
- Ahn, J.E., Park, S.Y., Lee, B.H. (2007) Optimization of Whey-Based Medium for Growth and ACE-Inhibitory Activity of Lactobacillus brevis. *Korean Journal of Dairy Science and Biotechnology*, 25(1), 1–7.
- Ahtesh, F. B., Stojanovska, L., Apostolopoulos, V. (2017). Processing and sensory characteristics of a fermented low-fat skim milk drink containing bioactive antihypertensive peptides, a functional milk product. *International Journal of Dairy Technology*, 71, 230–239. <https://doi.org/10.1111/1471-0307.12479>
- Augustin, M. A., Udabage, P. (2007). Influence of processing on functionality of milk and dairy proteins. In *Advances in Food and Nutrition Research* (pp. 1–38). Elsevier. [http://dx.doi.org/10.1016/s1043-4526\(07\)53001-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1043-4526(07)53001-9)
- Bamdad, F., Bark, S., Kwon, C. H., Suh, J.-W., Sunwoo, H. (2017). Anti-inflammatory and antioxidant properties of peptides released from β -Lactoglobulin by high hydrostatic pressure-assisted enzymatic hydrolysis. *Molecules*, 22(6), 949. <https://doi.org/10.3390/molecules22060949>
- Cheison, S. C., Bor, E. K., Faraj, A. K., Kulozik, U. (2012). Selective hydrolysis of α -lactalbumin by Acid Protease A offers potential for β -lactoglobulin purification in whey proteins. *LWT*, 49(1), 117–122. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2012.03.022>
- Cimino, C.V., Colombo, M. L., Liggieri, C., Bruno, M., Vairo-Cavalli, S. (2015). Partial Molecular Characterization of Arctium minus Aspartyl Endopeptidase and Preparation of Bioactive Peptides by Whey Protein Hydrolysis. *Journal of Medicinal Food*, 18(8), 856–864. <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.0101>
- Daliri, E. B.-M., Lee, B. H., Park, B.-J., Kim, S.-H., Oh, D.-H. (2018). Antihypertensive peptides from whey proteins fermented by lactic acid bacteria. *Food Science and Biotechnology*, 27(6), 1781–1789. <https://doi.org/10.1007/s10068-018-0423-0>
- de Castro, R.J.S., & Sato, H.H. (2014). Advantages of an acid protease from Aspergillus oryzae over commercial preparations for production of whey protein hydrolysates with antioxidant activities. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 3(3), 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2013.11.012>
- Donkor, O. N., Henriksson, A., Vasiljevic, T., Shah, N. P. (2007). Proteolytic activity of dairy lactic acid bacteria and probiotics

- as determinant of growth and in vitro angiotensin-converting enzyme inhibitory activity in fermented milk. *Le Lait*, 87(1), 21–38. <https://doi.org/10.1051/laite:2006023>
- Farrokhi, F., Badii, F., Ehsani, M. R., & Hashemi, M. (2020). Effect of pH-dependent fibrillar structure on enzymatic hydrolysis and bioactivity of nanofibrillated whey protein. *LWT*, 131, 109709. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109709>
- Fernández-Fernández, A. M., Dumay, E., López-Pedemonte, T., Medrano-Fernandez, A. (2018). Bioaccessibility and cell metabolic activity studies of antioxidant low molecular weight peptides obtained by ultrafiltration of lactalbumin enzymatic hydrolysates. *Food and Nutrition Sciences*, 09(09), 1047–1065. <https://doi.org/10.4236/fns.2018.99077>
- Fernández-Fernández, A. M., López-Pedemonte, T., Medrano-Fernandez, A. (2017). Evaluation of Antioxidant, Antiglycant and ACE-Inhibitory Activity in Enzymatic Hydrolysates of α -Lactalbumin. *Food and Nutrition Sciences*, 08(01), 84–98. <https://doi.org/10.4236/fns.2017.81006>
- Gjorgievski, N., Tomovska, J., Dimitrovska, G., Makarjoski, B., Shariati, M.A. (2014). Determination of the antioxidant activity in yogurt. *Journal of Hygienic Engineering and Design*, 8, 67–73.
- Gonzalez-Gonzalez, C., Gibson, T., Jauregi, P. (2013). Novel probiotic-fermented milk with angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides produced by *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5. *International Journal of Food Microbiology*, 167(2), 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.09.002>
- Gonzalez-Gonzalez, C. R., Tuohy, K. M., Jauregi, P. (2011). Production of angiotensin-I-converting enzyme (ACE) inhibitory activity in milk fermented with probiotic strains: Effects of calcium, pH and peptides on the ACE-inhibitory activity. *International Dairy Journal*, 21(9), 615–622. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2011.04.001>
- Guo, M. (Ed.) (2019). *Whey protein production, chemistry, functionality, and applications*. John Wiley & Sons Ltd.
- Gutiérrez, L., Gómez-Sala, B., Recio, I., del Campo, R., Cintas, L. M., Herranz, C., Hernández, P. E. (2013). Enterococcus faecalis strains from food, environmental, and clinical origin produce ACE-inhibitory peptides and other bioactive peptides during growth in bovine skim milk. *International Journal of Food Microbiology*, 166(1), 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.06.019>
- Hafeez, Z., Cakir-Kiefer, C., Girardet, J.-M., Jardin, J., Perrin, C., Dary, A., Miclo, L. (2013). Hydrolysis of milk-derived bioactive peptides by cell-associated extracellular peptidases of *Streptococcus thermophilus*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 97(22), 9787–9799. <https://doi.org/10.1007/s00253-013-5245-7>
- Hayes, M., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2007). Putting microbes to work: Dairy fermentation, cell factories and bioactive peptides. Part I: Overview. *Biotechnology Journal*, 2(4), 426–434. <https://doi.org/10.1002/biot.200600246>
- Hebert, E. M., Mamone, G., Picariello, G., Raya, R. R., Savoy, G., Ferranti, P., Addeo, F. (2008). Characterization of the Pattern of α s1 — And β -Casein Breakdown and Release of a Bioactive Peptide by a Cell Envelope Proteinase from *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis* CRL 581. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(12), 3682–3689. <https://doi.org/10.1128/aem.00247-08>
- Hidalgo, M. E., Folmer Côrrea, A. P., Mancilla Canales, M., Joner Daroit, D., Brandelli, A., Risso, P. (2015). Biological and physicochemical properties of bovine sodium caseinate hydrolysates obtained by a bacterial protease preparation. *Food Hydrocolloids*, 43, 510–520. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2014.07.009>
- Kamau, S. M., Lu, R.-R., Chen, W., Liu, X.-M., Tian, F.-W., Shen, Y., Gao, T. (2010). Functional significance of bioactive peptides derived from milk proteins. *Food Reviews International*, 26(4), 386–401. <https://doi.org/10.1080/87559129.2010.496025>
- Korhonen, H. (2009). Milk-derived bioactive peptides: From science to applications. *Journal of Functional Foods*, 1(2), 177–187. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2009.01.007>
- Lacroix, I. M. E., & Li-Chan, E. C. Y. (2012). Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity of dairy protein hydrolysates. *International Dairy Journal*, 25(2), 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2012.01.003>
- Le Maux, S., Nongonierma, A. B., Barre, C., FitzGerald, R. J. (2016). Enzymatic generation of whey protein hydrolysates under pH-controlled and non pH-controlled conditions: Impact on physicochemical and bioactive properties. *Food Chemistry*, 199, 246–251. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.12.021>
- Le Maux, S., Nongonierma, A. B., FitzGerald, R. J. (2017). Peptide composition and dipeptidyl peptidase IV inhibitory properties of β -lactoglobulin hydrolysates having similar extents of hydrolysis while generated using different enzyme-to-substrate ratios. *Food Research International*, 99, 84–90. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.05.012>
- Le Maux, S., Nongonierma, A. B., Murray, B., Kelly, P. M., FitzGerald, R. J. (2015). Identification of short peptide sequences in the nanofiltration permeate of a bioactive whey protein hydrolysate. *Food Research International*, 77, 534–539. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.09.012>
- Li-jun, L., Chuan-he, Z., & Zheng, Z. (2008). Analyzing molecular weight distribution of whey protein hydrolysates. *Food and Bioproducts Processing*, 86(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2007.10.007>
- López-Fandiño R., Otte J., Camp J. van (2006). Physiological, chemical and techno-logical aspects of milk-protein-derived

- peptides with antihypertensive and ACE-inhibitory activity. *International Dairy Journal*, 11 (16), 1277–1293.
- Lorenzetti, A., Penha, F. M., Cunha Petrus, J. C., Rezzadori, K. (2020). Low purity enzymes and ultrasound pretreatment applied to partially hydrolyze whey protein. *Food Bioscience*, 38, 100784. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2020.100784>
- Madureira, A. R., Tavares, T., Gomes, A. M. P., Pintado, M. E., Malcata, F. X. (2010). Invited review: Physiological properties of bioactive peptides obtained from whey proteins. *Journal of Dairy Science*, 93(2), 437–455. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2566>
- Mann, B., Athira, S., Sharma, R., Kumar, R., Sarkar, P. (2019). Bioactive peptides from whey proteins. In *Whey Proteins* (pp. 519–547). Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-812124-5.00015-1>
- Mazorra-Manzano, M. A., Mora-Cortes, W. G., Leandro-Roldan, M. M., González-Velázquez, D. A., Torres-Llanez, M. J., Ramírez-Suarez, J. C., González-Córdova, A. F., Vallejo-Córdova, B. (2020). Production of whey protein hydrolysates with angiotensin-converting enzyme-inhibitory activity using three new sources of plant proteases. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 28, 101724. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2020.101724>
- Mazorra-Manzano, M. A., Robles-Porchas, G. R., González-Velázquez, D. A., Torres-Llanez, M. J., Martínez-Porchas, M., García-Sifuentes, C. O., González-Córdova, A. F., Vallejo-Córdova, B. (2020). Cheese whey fermentation by its native microbiota: Proteolysis and bioactive peptides release with ace-inhibitory activity. *Fermentation*, 6(1), 19. <https://doi.org/10.3390/fermentation6010019>
- Miclo, L., Roux, É., Genay, M., Brusseau, É., Poirson, C., Jameh, N., Perrin, C., & Dary, A. (2012). Variability of Hydrolysis of β -, α s1-, and α s2-Caseins by 10 Strains of *Streptococcus thermophilus* and Resulting Bioactive Peptides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(2), 554–565. <https://doi.org/10.1021/jf202176d>
- Monari, S., Ferri, M., Russo, C., Prandi, B., Tedeschi, T., Bellucci, P., Zambrini, A. V., Donati, E., Tassoni, A. (2019). Enzymatic production of bioactive peptides from scotta, an exhausted by-product of ricotta cheese processing. *PLOS ONE*, 14(12), e0226834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226834>
- Morais, H. A., Silvestre, M. P. C., Silva, M. R., Silva, V. D. M., Batista, M. A., Simões e Silva, A. C., Silveira, J. N. (2013). Enzymatic hydrolysis of whey protein concentrate: Effect of enzyme type and enzyme:substrate Ratio on peptide profile. *Journal of Food Science and Technology*, 52(1), 201–210. <https://doi.org/10.1007/s13197-013-1005-z>
- Morales García, J., Herrera-Rocha, F., Cavajalino, A. S., Duran Baron, R., González Barrios, A. F., Udenigwe, C. C. (2021). Effects of processing conditions on hydrolysates of proteins from whole whey and formation of Maillard reaction products. *Journal of Food Processing and Preservation*, 45(9). <https://doi.org/10.1111/jfpp.15469>
- Naik, L., Mann, B., Bajaj, R., Sangwan, R. B., Sharma, R. (2013). Process optimization for the production of bio-functional whey protein hydrolysates: Adopting response surface methodology. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 19(3), 231–237. <https://doi.org/10.1007/s10989-012-9340-x>
- Nongonierma, A. B., FitzGerald, R. J. (2017). Enhancing bioactive peptide release and identification using targeted enzymatic hydrolysis of milk proteins. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 410(15), 3407–3423. <https://doi.org/10.1007/s00216-017-0793-9>
- Nongonierma, A. B., Gaudel, C., Murray, B. A., Flynn, S., Kelly, P. M., Newsholme, P., FitzGerald, R. J. (2013). Insulinotropic properties of whey protein hydrolysates and impact of peptide fractionation on insulinotropic response. *International Dairy Journal*, 32(2), 163–168. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2013.05.014>
- Noren, N.E. (2015). Creation of a sticky coating of dairy proteins containing bioactive peptides to reduce dental caries [Unpublished doctoral dissertation]. The University of Manitoba.
- Oh, N. S., Lee, J. Y., Oh, S., Joung, J. Y., Kim, S. G., Shin, Y. K., Lee, K.-W., Kim, S. H., Kim, Y. (2016). Improved functionality of fermented milk is mediated by the synbiotic interaction between *Cudrania tricuspidata* leaf extract and *Lactobacillus gasseri* strains. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(13), 5919–5932. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7414-y>
- O’Keeffe, M. B., FitzGerald, R. J. (2015). Identification of short peptide sequences in complex milk protein hydrolysates. *Food Chemistry*, 184, 140–146. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.03.077>
- Ortiz-Chao, P., Gómez-Ruiz, J. A., Rastall, R. A., Mills, D., Cramer, R., Pihlanto, A., Korhonen, H., Jauregi, P. (2009). Production of novel ACE inhibitory peptides from β -lactoglobulin using Protease N Amano. *International Dairy Journal*, 19(2), 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2008.07.011>
- Pa’ee, K. F., Gibson, T., Marakilova, B., Jauregi, P. (2015). Production of acid whey hydrolysates applying an integrative process: Effect of calcium on process performance. *Process Biochemistry*, 50(2), 302–310. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2014.11.011>
- Panayotova, T., Pashova-Baltova, K., Dimitrov, Z. (2018). Production of ACE-inhibitory peptides in milk fermented with selected lactic acid bacteria. *Journal of BioScience and Biotechnology*, 7(1), 31–37.

- Park, Y. W., Nam, M. S. (2015). Bioactive Peptides in Milk and Dairy Products: A Review. *Korean journal for food science of animal resources*, 35(6), 831–840. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2015.35.6.831>
- Pihlanto, A., Virtanen, T., Korhonen, H. (2010). Angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitory activity and antihypertensive effect of fermented milk. *International Dairy Journal*, 20(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2009.07.003>
- Quirós, A., Ramos, M., Muguera, B., Delgado, M. A., Miguel, M., Alexandre, A., Recio, I. (2007). Identification of novel antihypertensive peptides in milk fermented with *Enterococcus faecalis*. *International Dairy Journal*, 17(1), 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.12.011>
- Quirós, A., Contreras, M. del M., Ramos, M., Amigo, L., Recio, I. (2009). Stability to gastrointestinal enzymes and structure–activity relationship of β -casein-peptides with antihypertensive properties. *Peptides*, 30(10), 1848–1853. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2009.06.031>
- Raikos, V., Dassios, T. (2013). Health-promoting properties of bioactive peptides derived from milk proteins in infant food: A review. *Dairy Science Technology*, 94(2), 91–101. <https://doi.org/10.1007/s13594-013-0152-3>
- Rasika, D., Ueda, T., Jayakody, L., Suriyagoda, L., Silva, K., Ando, S., Vidanarachchi, J. (2015). ACE-inhibitory activity of milk fermented with *Saccharomyces cerevisiae* K7 and *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* NBRC 12007. *Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka*, 43(2), 141. <https://doi.org/10.4038/jnsfsv.43i2.7942>
- Raveschot, C., Cudennec, B., Coutte, F., Flahaut, C., Fremont, M., Drider, D., Dhulster, P. (2018). Production of bioactive peptides by *Lactobacillus* species: From gene to application. *Frontiers in Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02354>
- Robinson, R. C., Nielsen, S. D., Dallas, D. C., Barile, D. (2021). Can cheese mites, maggots and molds enhance bioactivity? Peptidomic investigation of functional peptides in four traditional cheeses. *Food & Function*, 12(2), 633–645. <https://doi.org/10.1039/d0fo02439b>
- Rodríguez-Figueroa, J. C., González-Córdova, A. F., Torres-Llanez, M. J., García, H. S., Vallejo-Cordoba, B. (2012). Novel angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides produced in fermented milk by specific wild *Lactococcus lactis* strains. *Journal of Dairy Science*, 95(10), 5536–5543. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-5186>
- Rossini, K., Noreña, C. P. Z., Cladera-Olivera, F., Brandelli, A. (2009). Casein peptides with inhibitory activity on lipid oxidation in beef homogenates and mechanically deboned poultry meat. *LWT — Food Science and Technology*, 42(4), 862–867. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2008.11.002>
- Rubak, Y. T., Nuraida, L., Iswantini, D., Prangdimurti, E. (2020). Angiotensin-I-converting enzyme inhibitory peptides in milk fermented by indigenous lactic acid bacteria. *Carpathian Journal of Food Science and Technology*, 13(2), 345–353. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.345-353>
- Rubak, Y. T., Nuraida, L., Iswantini, D., Prangdimurti, E. (2019). Production of antihypertensive bioactive peptides in fermented food by lactic acid bacteria — A review. *Carpathian Journal of Food Science and Technology*, 11(4), 29–44. <https://doi.org/10.34302/2019.11.4.3>
- Schalk, J. (2009). Optimization of the bioconversion of the Angiotensin I Converting Enzyme inhibitors IPP and VPP. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 275–276). Springer. http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-73657-0_123
- Shi, M., Ahtesh, F., Mathai, M., McAinch, A. J., Su, X. Q. (2016). Effects of fermentation conditions on the potential antihypertensive peptides released from yogurt fermented by *Lactobacillus helveticus* and Flavourzyme®. *International Journal of Food Science & Technology*, 52(1), 137–145. <https://doi.org/10.1111/ijfs.13253>
- Skrzypczak, K., Gustaw, W., Szwajgier, D., Fornal, E., Waśko, A. (2017). κ -Casein as a source of short-chain bioactive peptides generated by *Lactobacillus helveticus*. *Journal of Food Science and Technology*, 54(11), 3679–3688. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2830-2>
- Subrota, H., Sreeja, V., Solanki, J., Prajapati, J. B. (2015). Significance of proteolytic microorganisms on ACE-inhibitory activity and release of bioactive peptides during fermentation of milk. *Indian Journal of Dairy Science*, 68(6), 584–591.
- Sultan, S., Huma, N., Butt, M. S., Aleem, M., Abbas, M. (2017). Therapeutic potential of dairy bioactive peptides: A contemporary perspective. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(1), 105–115. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1136590>
- Szwajkowska, M., Wolanciuk, A., Bałowska, J., Król, J., Litwińczuk, Z. (2011). Bovine milk proteins as the source of bioactive peptides influencing the consumers' immune system — A review. *Animal Science Papers and Reports*, 29(4), 269–280
- Tavares, T., Contreras, M. del M., Amorim, M., Pintado, M., Recio, I., Malcata, F. X. (2011). Novel whey-derived peptides with inhibitory effect against angiotensin-converting enzyme: In vitro effect and stability to gastrointestinal enzymes. *Peptides*, 32(5), 1013–1019. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.02.005>
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garritty, C., Straus, S. E. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (prisma-scr): Checklist

- and explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467–473. <https://doi.org/10.7326/m18-0850>
- Tu, M., Liu, H., Zhang, R., Chen, H., Fan, F., Shi, P., Xu, X., Lu, W., Du, M. (2018). Bioactive hydrolysates from casein: Generation, identification, and in silico toxicity and allergenicity prediction of peptides. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98(9), 3416–3426. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8854>
- Udenigwe, C., Abioye, R., Okagu, I.U., Joy, O.N. (2021). Bioaccessibility of bioactive peptides: recent advances and perspectives. *Current Opinion in Food Science*, 39, 182–189.
- Ulug, S. K., Jahandidfh, F., Wu, J. (2021). Novel technologies for the production of bioactive peptides. *Trends in Food Science*, 108, 27–39. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.12.002>
- Venegas-Ortega, M. G., Flores-Gallegos, A. C., Martínez-Hernández, J. L., Aguilar, C. N., Nevárez-Moorillón, G. V. (2019). Production of bioactive peptides from lactic acid bacteria: A sustainable approach for healthier foods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(4), 1039–1051. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12455>
- Villadóniga, C., Macció, L., Cantera, A. M. B. (2018). Acid whey proteolysis to produce angiotensin-I converting enzyme inhibitory hydrolyzate. *Environmental Sustainability*, 1(3), 267–278. <https://doi.org/10.1007/s42398-018-0027-x>
- Vicente, C.M.R.R.S. (2008). *Valorisation of the peptidic fraction of cheese whey* [Unpublished doctoral dissertation]. Universidade do Minho.
- Wakai, T., Yamaguchi, N., Hatanaka, M., Nakamura, Y., Yamamoto, N. (2012). Repressive processing of antihypertensive peptides, Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro, in *Lactobacillus helveticus* fermented milk by added peptides. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 114(2), 133–137. <https://doi.org/10.1016/j.jbbiosc.2012.03.015>
- Worsztynowicz, P., Białas, W., & Grajek, W. (2020). Integrated approach for obtaining bioactive peptides from whey proteins hydrolysed using a new proteolytic lactic acid bacterium. *Food Chemistry*, 312, 126035. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.126035>

Перспективы использования пробиотических организмов для разработки альтернативных стратегий дезинфекции и профилактики инфекционных заболеваний

С. А. Кишилова

Всероссийский
научно-исследовательский
институт молочной
промышленности, г. Москва,
Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение: Важной особенностью микроорганизмов является способность к адаптации к неблагоприятным внешним воздействиям, в том числе выработка множественной устойчивости к антимикробным препаратам, приводящая к таким негативным последствиям для человека, как внутрибольничные инфекции, проблемы с очисткой помещений, медицинского и промышленного оборудования. Активное применение химических дезинфицирующих средств для качественной дезинфекции и уборки имеет ряд недостатков, в том числе риски появления патогенов с новыми механизмами устойчивости к антимикробным агентам. Актуален поиск новых, эффективных и безопасных антимикробных агентов, в качестве альтернативы химическим дезинфицирующим средствам. Использование в этом качестве пробиотических штаммов микроорганизмов, в том числе молочнокислых бактерий, может являться перспективным направлением исследований.

Цель: проанализировать литературные данные, касающихся исследований потенциала пробиотических организмов, в том числе молочнокислых бактерий, для разработки альтернативных стратегий дезинфекции и профилактики.

Материалы и методы: Данный обзор предметного поля подготовлен исходя из руководящих принципов PRISMA-ScR. Использовались базы данных SCOPUS, Google Scholar, РИНЦ. Рассматривались работы на русском и английском языках, за период 1995–2023 гг.

Результаты: В обзор были включены 89 статей, исследующих проблему недостатков традиционных методов дезинфекции и поиска альтернативных стратегий санитарии. Систематизировано описание различных решений для внедрения методов пробиотической очистки — с использованием в качестве действующих агентов бактериофагов, пробиотических микроорганизмов р. *Bacillus* и представителей молочнокислых бактерий.

Выводы: Система санитарных мероприятий на основе пробиотиков — биодезинфектантов, в том числе молочнокислых бактерий, может быть включена в число инструментов противодействия патогенам, включая их биопленки и формы с множественной лекарственной устойчивостью. Внедрение пробиотической гигиенической системы очистки, не оказывая негативного влияния на окружающую среду, способно повышать эффективность традиционных гигиенических профилактических мероприятий как в лечебных учреждениях, так и на производствах.

Ключевые слова: санитария на основе пробиотиков, устойчивость к антимикробным препаратам, антимикробные вещества, пробиотики, альтернатива химической дезинфекции

Корреспонденция:

Кишилова Светлана
Анатолевна,
e-mail: s_kishilova@vnimi.org

Конфликт интересов:

автор сообщает
об отсутствии конфликта
интересов.

Поступила: 01.04.2023

Принята: 15.11.2023

Опубликована: 30.11.2023

Copyright: © 2023 Автор



Для цитирования: Кишилова, С.А. (2023). Перспективы использования пробиотических организмов для разработки альтернативных стратегий дезинфекции и профилактики инфекционных заболеваний. *FOOD METAENGINEERING*, 1(3), 66-83. <https://doi.org/10.37442/fme.2023.3.23>

Prospects for the Use of Probiotic Organisms to Develop Alternative Strategies for Disinfection and Prevention of Infectious Diseases

Svetlana A. Kishilova

All-Russian Dairy Research Institute,
Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction: An important feature of microorganisms is the ability to adapt to adverse external influences, including the development of multiple antimicrobial resistance, leading to such negative consequences for humans as nosocomial infections, problems with cleaning rooms, medical and industrial equipment. The active use of chemical disinfectants for high-quality disinfection and cleaning has a number of disadvantages, including the risks of pathogens with new mechanisms of resistance to antimicrobial agents. The search for new, effective and safe antimicrobial agents as an alternative to chemical disinfectants is relevant. The use of probiotic strains of microorganisms, including lactic acid bacteria, in this capacity may be a promising area of research.

Purpose: to analyze the literature data on studies of the potential of probiotic organisms, including lactic acid bacteria, to develop alternative disinfection and prevention strategies.

Materials and Methods: This review of the subject field has been prepared based on the guiding principles of PRISMA-ScR. SCOPUS, Google Scholar, and RSCI databases were used. The works in Russian and English were considered, for the period 1995-2023.

Results: The review included 89 articles exploring the disadvantages of traditional disinfection methods and the search for alternative sanitation strategies. The description of various solutions for the introduction of probiotic purification methods is systematized – using bacteriophages, probiotic microorganisms of *R. Bacillus* and representatives of lactic acid bacteria as active agents.

Conclusion: A system of sanitary measures based on probiotic biodesinfectants, including lactic acid bacteria, can be included among the tools for countering pathogens, including their biofilms and forms with multidrug resistance. The introduction of a probiotic hygienic cleaning system, without having a negative impact on the environment, can increase the effectiveness of traditional hygienic preventive measures both in medical institutions and in production.

Keywords: disinfection, polyresistance, antimicrobial substances, probiotics

Correspondence:

Svetlana A. Kishilova,
e-mail: s_kishilova@vnimi.org

Conflict of interest:

The author report the absence of a conflict of interest.

Received: 01.04.2023

Accepted: 15.11.2023

Published: 30.11.2023

Copyright: © 2023 The Author



To cite: Kishilova, S.A. (2023). Prospects for the use of probiotic organisms to develop alternative strategies for disinfection and prevention of infectious diseases. *FOOD METAENGINEERING*, 1(3), 66-83. <https://doi.org/10.37442/fme.2023.3.23>

ВВЕДЕНИЕ

Микроорганизмы являются древнейшими жителями нашей планеты, заселившими ее задолго до появления других форм биологической жизни. Условия ранней Земли нельзя назвать благоприятными для существования жизни, поэтому важной особенностью микроорганизмов, обеспечившей им возможность развития, является способность к адаптации. К сожалению, некоторые адаптивные особенности микроорганизмов несут человечеству серьезные трудности и даже прямые угрозы. Так, на сегодняшний день на фоне нарастающей множественной резистентности бактерий к противомикробным препаратам, колоссальное негативное влияние на жизнь и здоровье людей оказывают инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП). По данным ВОЗ, во время госпитализации 7 пациентов из 100 в странах с высоким уровнем дохода заражаются ИСМП, около 10 % из которых погибают. В странах с низким и средним уровнем дохода эти показатели почти в 2 раза выше (Найговзина и соавт., 2018).

На территории РФ официальная статистика приводит данные о 30 000 случаев заболеваний ИСМП в год, однако, независимые эксперты заявляют о существенно более высоких значениях — до 2,5 млн (Коза, 2013). Кроме существенного экономического ущерба (примерно 15 млрд руб. в год), наносится ущерб репутации медицинских учреждений и обесцениваются усилия медицинских работников по оказанию помощи пациентам.

Механизмы, обеспечивающие устойчивость микроорганизмов к антимикробным агентам различны. Они могут включать в себя образование альтернативных метаболических путей, ферментативную инактивацию, препятствование связыванию антибиотика с мишенью; изменение проницаемости клеточной стенки (Masuda, et al., 1995; Damian et al., 2009). Эти механизмы резистентности к одному или нескольким антимикробным агентам определяются генами, находящимися на конъюгативных R-плазмидах или трансдуцирующих бактериофагах, обладающих способностью к обмену среди циркулирующих в стационаре штаммов как внутри одного вида, так и между разными видами микроорганизмов (Шагинян & Чернуха, 2005).

Важным механизмом полирезистентности к антимикробным агентам являются так называемые мембранные системы активного выброса (эффлюкса) из клетки

токсичных для нее веществ, как антибиотиков, так и дезинфицирующих агентов (Коза, 2013; Шагинян & Чернуха, 2005). В подобные системы включено значительное количество транспортных белков, значительная часть которых описана (Neyfakh, 2002). Природные штаммы также имеют системы эффлюкса, выполняющие физиологические функции, типа транспорта специфических метаболитов. Однако для обеспечения полирезистентности к антимикробным веществам необходима экспрессия генов на существенно более высоком уровне, что возможно только в результате мутаций (Романова, & Гинцбург, 2011). Межклеточная сигнальная система — еще один механизм, обеспечивающий бактериям возможность преодолеть защитные барьеры макроорганизма (Neyfakh, 2002). Она координирует экспрессию генов вирулентности, исходя из плотности бактериальной популяции, что дает возможность преодолеть защитные системы макроорганизма. Серьезной проблемой является и способность микроорганизмов, обладающих факторами патогенности и устойчивости к антимикробным веществам, образовывать биопленки. (Романова, Гинцбург, 2011; Donlan & Costerton, 2002; Тютельян и соавт., 2019).

До 90-х годов двадцатого века микробиологи считали, что микроорганизмы существуют в природе в основном в виде свободноживущих — планктонных форм (Галимзянов и соавт., 2018). Согласно современным данным, более 90 % популяций бактерий объединены в специфические сообщества — биопленки, а планктонная форма — этап, связанный с распространением микробной популяции (Романова, Гинцбург, 2011). Формирование биопленки как защитного механизма от неблагоприятных воздействий окружающей среды является, безусловно, серьезным эволюционным достижением и важной стратегией выживания микроорганизмов. Способность к биопленкообразованию предохраняет микроорганизмы в том числе от иммунной системы человека, и, следовательно, может рассматриваться как фактор патогенности (Петрухина, Ющенко, Политова, 2015). Биопленка, как многоклеточный организм, имеет свою структуру, цикл развития, механизмы самосохранения (Симоновская, 2014). Биопленка состоит из плотно прилегающих друг к другу клеток одного или нескольких видов бактерий, соединенных полисахаридным матриксом, составляющим около 85 % массы биопленки, который и обеспечивает ее структурирование, адгезию и препятствует контакту антимикробного вещества и клетки (Сухина, 2018).

Зрелая биопленка представляет грибовидную структуру, с каналами, подобными капиллярам. Эта структура приводит к существенным различиям в концентрациях кислорода и питательных веществ в поверхностных и глубоких слоях биопленки. Соответственно, в глубоких слоях скорость роста клеток существенно замедлена, что приводит к возникновению так называемых персистирующих бактерий, характеризующихся низкой метаболической активностью (Габриэлян и соавт., 2014). Наличие персистирующих бактерий является одной из причин множественной антибиотикорезистентности, так как действие антимикробных препаратов направлено прежде всего на метаболически активные клетки.

Исследования, связанные с феноменом биопленкообразования, в основном связаны с клинической практикой (Милешкин, 2017; Галимзянов и соавт., 2018). Однако, образование биопленок установлено не только в госпитальной среде, но и на пищевых продуктах и технологическом оборудовании, в животноводческих и птицеводческих комплексах (Camargo et al., 2018). Так, для молочной отрасли наиболее характерными загрязнителями являются стафилококки и листерии, для птицеперерабатывающей — сальмонеллы, для рыбоперерабатывающих предприятий — представители рода *Vibrio* (Тутельян и соавт., 2019). Промышленное оборудование зачастую имеет шероховатую поверхность с труднодоступными для обработки участками, что способствует адгезии микроорганизмов и образованию биопленки. Причем применяемые на пищевых производствах низкие положительные температуры не являются препятствием для биопленкообразования, а проводимые санитарные мероприятия факт нахождения бактерий в форме биопленок зачастую не учитывают.

Скорость образования биопленок зависит, прежде всего, от количества контаминирующих микроорганизмов. Резервуаром для их накопления могут быть любые поверхности — полы, стены, медицинское и промышленное оборудование. Качественная дезинфекция и уборка помещений в соответствии с принятыми стандартами являются важнейшими мерами профилактики и борьбы патогенными микроорганизмами¹ (Kramer, 2006). Однако, широкое применение химических дезинфицирующих средств имеет ряд недостатков. Так, антимикробные химические вещества не предотвраща-

ют повторной контаминации патогенными микроорганизмами. Входящие в их состав соединения негативно воздействуют на окружающую среду, способствуя возникновению экологических проблем. И наибольшие опасения вызывает угроза селекции резистентных штаммов с новыми механизмами устойчивости к антимикробным агентам (Сергеевнин и соавт., 2013; McCall et al., 2020; Attolani et al., 2020).

Обладая способностью связываться с органическими загрязнениями, химические средства дезинфекции могут приводить к вторичной контаминации поверхностей и отбору резистентных штаммов (Aiello & Larson, 2003; Otter, 2013; McCall et al., 2020). Выявлена способность госпитальных штаммов к размножению непосредственно в некоторых антисептиках (Коза, 2013). У представителей *Klebsiella pneumoniae* обнаружена способность приобретать устойчивость к хлоргексидину — широко распространенному в здравоохранении антисептику — с параллельно возникающей резистентностью к антибиотику последней инстанции колистину (Wand et al., 2017). Появление мутантных штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих карбапенемазы, привело к критической зависимости от антибиотиков последней инстанции. Потенциальный риск потери эффективности колистина несет серьезные осложнения для процесса лечения. Показано увеличение минимальной ингибирующей концентрации препарата после адаптации к хлоргексидину с 2–4 мг/л до 64 мг/л. Авторы предполагают, что механизм возникновения устойчивости к хлоргексидину и перекрестной резистентности к другим биоцидным препаратам и антибиотикам может действовать и у других видов микроорганизмов (Wand et al., 2017). Воздействие антибиотика или дезинфицирующего средства, воспринимаемое как фактор стресса, может как раз являться сигналом для образования биопленки (Петрухина, Ющенко, Политова, 2015). Это явление описано для *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. Для *Staphylococcus capitis* обнаружена парадоксальная зависимость — воздействие максимальных терапевтических доз антибиотика вело не к замедлению, а к ускорению процессов биопленкообразования (Сухина, 2018).

Настоящее исследование ставит своей целью предоставить краткий обзор литературных данных, касающихся

¹ Асланов, Б. И., Зуева, Л. П., Любимова, А. В., Колосовская, Е. Н., Долгий, А. А., Осьмирко, Т. В. (2014). Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Федеральные клинические (методические) рекомендации. Москва.

С. А. Кишилова

исследований потенциала пробиотических организмов, в том числе молочнокислых бактерий, для поиска и разработки альтернативных стратегий дезинфекции и профилактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Базы данных и протокол

Исследование проводилось в соответствии с руководящими принципами PRISMA-ScR. Рукопись является объективным, честным и воспроизводимым изложением представляемого исследования.

Критерии отбора

В данном обзоре предметного поля рассматривались исследовательские и обзорные статьи, подходящие под критерии отбора. В Таблице 1 приведены критерии включения/исключения источников в обзор. Основным критерием для включения публикации в обзор являлось наличие информации о способах дезинфекции и санитари с использованием пробиотических микроорганизмов. Также анализировались статьи, поднимающие проблему недостатков традиционных методов дезинфекции и поиска альтернативных путей борьбы с патогенными микроорганизмами, в том числе имеющими устойчивость к химическим биоцидным веществам, как

в лечебных учреждениях, так и на производствах. К критериям включения относились и язык публикации (английский и русский); ее тип и статус (опубликованные эмпирические и обзорные статьи). Временные рамки анализируемых источников — с 1995 и по 2023. Дополнительным критерием являлось наличие доступа к полному тексту статьи. В случае отсутствия бесплатного доступа к полному тексту статья исключалась на этапе идентификации.

Стратегия поиска

Источники для обзора подбирались в базах данных SCOPUS, Google Scholar, РИНЦ. Использовались поисковые запросы по ключевым словам и словосочетаниям: 'probiotic-based sanitation', 'antimicrobial resistance', 'antimicrobial agents', 'probiotics', 'alternative to chemical disinfection'. Также были произведены поиски с помощью ключевых слов на русском языке: 'санитария на основе пробиотиков', 'устойчивость к антимикробным препаратам', 'антимикробные вещества', 'пробиотики', 'альтернатива химической дезинфекции'. Основным критерием отбора для включения в обзор являлся контент исследования, т.е. его акцент на поиске пробиотических микроорганизмов, обладающих потенциалом для разработки средств с антимикробным эффектом. В Таблице 1 даны критерии приемлемости и включения/исключения статей.

Таблица 1

Критерии отбора источников для обзора предметного поля

Критерий	Включение	Исключение	Обоснование
Контекст	Объекты исследования — пробиотические микроорганизмы, в том числе молочнокислые бактерии, обладающие потенциалом для разработки альтернативных химическим методов дезинфекции и профилактики	Статьи, относящиеся к ветеринарным наукам, а также имеющие узко медицинскую направленность (стоматология, гастроэнтерология, иммунология, фармакология)	Представляли интерес исследования альтернативных стратегий дезинфекции с использованием пробиотических организмов и продуктов их метаболизма обладающих потенциалом широкого применения
Выборка	Статьи, подходящие к цели исследования по названию и аннотации. Рассматривались статьи без ограничений по странам, как обзорные, так и эмпирические.	Аннотация, не соответствующая цели данного исследования	Изучение полного текста статьи было целесообразно в случае соответствующей тематике аннотации
Концепция	Определить потенциал пробиотических микроорганизмов и их метаболитов для создания систем пробиотической очистки, как в клинической практике, так и на производствах. Определить возможности использования пробиотических микроорганизмов противодействовать патогенам с множественной лекарственной устойчивостью, в том числе патогенным биопленкам.	Не рассматривали статьи, посвященные проблемам пробиотической очистки применительно к археологии и реставрационным работам.	Целью данного исследования было проанализировать литературные данные, касающихся исследований потенциала пробиотических организмов, в том числе молочнокислых бактерий, для разработки альтернативных стратегий дезинфекции и профилактики.

Критерий	Включение	Исключение	Обоснование
Язык	Английский Русский	Публикации на других языках	Английский язык является общепринятым языком научного сообщества; публикации в отечественных научных журналах также представляли интерес в связи с актуальностью проблемы
Период	1995–2023	нет	Поиск не был ограничен по временному периоду, поскольку разработка темы началось относительно недавно. С конца 90-х годов двадцатого века появились материалы, поднимающие проблему биопленок и повышенной устойчивости к биоцидным препаратам находящихся в их составе микроорганизмов. Поэтому мы сочли целесообразным включить в обзор 2 работы, опубликованные до 2000 года
Типы статей	Обзорные, эмпирические исследования	Источники, не прошедшие рецензирование (например, веб-сайты, блоги)	Материалы из нерецензируемых источников были отсеяны во избежание получения недостоверных данных
Статус публикации	Опубликованные статьи	Препринты и тезисы докладов конференций	Возможность ознакомления с заявленными в обзоре публикациями

Извлечение и анализ данных

Из отобранных работ в таблицу с сырыми данными была извлечена следующая информация: имена авторов, страна, цель и дизайн исследования, выводы, год публикации, название печатного издания.

Результаты поиска и процесс отбора

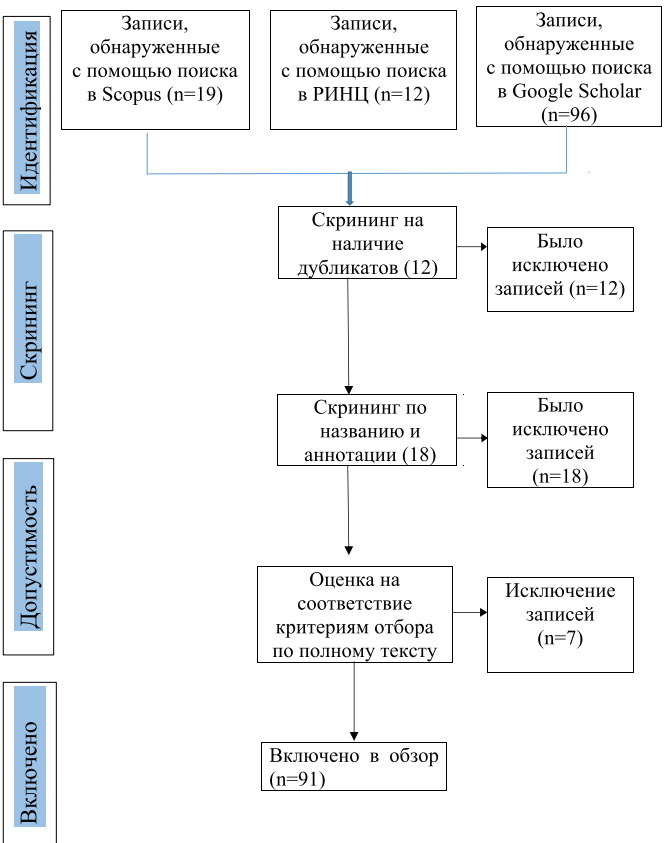
Полученные в результате поиска работы рассматривались и отбирались в соответствии с руководящими принципами PRISMA-ScR. В отобранных по критериям источниках были проанализированы названия, аннотации и контент. Диаграмма процесса отбора статей для обзора предметного поля и этапы работы с источниками представлена на Рисунке 1. На первом этапе извлеченный из баз данных список публикаций и информация о них сохранялись в виде файлов в формате pdf. В дальнейшем производился скрининг: сначала — по названию и аннотации, затем — по полному тексту. В случае невозможности получения полного текста статья исключалась из рассмотрения.

Табулирование данных и визуализация результатов

Суммарно в базах данных SCOPUS, Google Scholar, РИНЦ было отобрано 128 статей. Далее был проведен скрининг на наличие дубликатов, в результате чего для дальнейшего анализа было получено 116 результатов поиска. На этапе отбора по названию и аннотации было исключено 18 источников как не соответствующие контексту обзора. При анализе полного текста было

Рисунок 1

Диаграмма процесса отбора статей для обзора предметного поля по PRISMA-ScR



исключено 7 источников. В результате, в обзор был включен 91 источник. Из них 2 статьи были опубликованы до 2000 г., с 2000 по 2018 – 51 статья, и 39 статей из включенных в обзор (более 40%) относились к

периоду 2019–2023 гг., что может говорить об увеличении интереса к теме после эпидемии covid -19.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Литературные данные, касающиеся исследований потенциала микроорганизмов для внедрения методов пробиотической очистки представляется целесообразным объединить в три блока, каждый из которых посвящен определенной группе микроорганизмов — действующих агентов: бактериофагам, представителям спорообразующих бактерий рода *Bacillus* и молочнокислым бактериям. В каждом блоке мы попытаемся дать краткое описание истории, проблематики, и достигнутых на сегодняшний день результатов исследований и практического применения.

Разработка дезинфицирующих средств является перспективным направлением во всем мире. Однако в настоящее время нет международных правил, регулирующих тестирование и регистрацию бактерицидных средств. Более того, увеличилось количество требований к безопасности дезинфицирующих средств для здоровья человека, животных и окружающей среды (Issabekov et al., 2022). Наиболее распространенными действующими веществами в традиционных дезинфицирующих средствах являются спирты, фенолы, четвертичные аммониевые соединения (Nabi et al., 2020). Использование химических дезинфицирующих средств в период пандемии COVID-19 выросло примерно в 4 раза, что, безусловно, существенно увеличило как экологические риски, так и риски появления патогенов, устойчивых к действию антимикробных веществ (Mahoney et al., 2021; Soave et al., 2021 Dewey et al., 2021; Li, 2020). Поиск новых, эффективных и экологически безопасных антимикробных агентов в качестве альтернативы химическим дезинфицирующим средствам, прежде всего для противодействия патогенным биопленкам, а также разработка эффективных мер профилактики, направленных, в первую очередь, на предотвращение первичного инфицирования и начальной адгезии патогена как в медицинских учреждениях, так и на производстве, является актуальной темой для изучения. Использование санитарно-гигиенических средств на основе пробиотиков и продуктов их метаболизма является привлекательной, но еще недостаточно признанной стратегией санитарии, хотя предложения об использовании пробиотических штаммов микроор-

ганизмов для санитарно-дезинфекционных процедур высказывают многие исследователи (Walenska, E. et al., 2008; Vandini A. et al., 2014; Caselli E. et al., 2016; Caselli E. et al., 2017; Tarricone, R., et al., 2020; Афиногенова А. Г. и др., 2017; D'Accolti, M. et al., 2022).

Бактериофаги

Бактериофаги, что в переводе с греческого означает «пожиратели бактерий», широко распространенные в природе вирусы, способные заражать бактерии и характеризующиеся высокой специфичностью. Их численность превышает численность бактерий примерно в 10 раз (de Melo et al., 2018; Fernandez et al., 2019). Использование бактериофагов в качестве антимикробных агентов началось в 1917 году, когда Феликс д'Эрель успешно применил их при лечении дизентерии. С приходом эры антибиотиков исследования бактериофагов в большинстве стран мира были приостановлены. Однако, в настоящее время, в связи с прогрессирующим ростом устойчивости микроорганизмов к биоцидным веществам и лекарственным препаратам, исследования бактериофагов в качестве эффективных природных антимикробных агентов снова приобрели актуальность (Połaska & Sokołowska, 2019; Costa et al., 2023).

Некоторые исследователи относят бактериофаги к ряду пробиотиков, как соответствующие определению ВОЗ — «Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах полезны для организма» (Алешкин и соавт., 2012). С санитарно-гигиенической точки зрения ряд авторов рассматривает возможность применения бактериофагов, обладающих способностью строго избирательно инфицировать бактерии определенного рода и вида, для обработки оборудования и инструментария в пищевой промышленности и лечебных учреждениях, учитывая их совместимость с традиционной дезинфекцией (Abedon et al., 2011; Лахтин и соавт., 2012). Есть обнадеживающие исследования, в которых сообщается об эффективном использовании бактериофагов в аэрозольной форме для санации помещений, инфицированных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, в т.ч. к карбапенему (Chen et al., 2022). Эффективность бактериофагов для деконтаминации связана с их способностью проникать в глубокие слои биопленки с помощью ферментов деполимераз и эндолизин. Таким образом, литические фаги могут рассма-

триваться как новый класс антибиопленочных агентов (Лахтин и соавт., 2012).

Бактериофаги и пищевая промышленность

В молочной промышленности бактериофаги являются опасным фактором, являясь причиной снижения активности заквасок при производстве ферментированных продуктов и сыра (Рябцева и соавт., 2018). Однако, в США специфический антилистериозный бактериофаг рекомендован для сыродельческих предприятий как эффективный биоцидный агент против *Listeria monocytogenes* (Лахтин и соавт., 2012). Показано, что благодаря своей высокой специфичности, фаги могут использоваться для уничтожения патогенных бактерий *Staphylococcus*, часто встречающихся в молочных продуктах. Так, зараженное *стафилококком* пастеризованное молоко подвергалось воздействию трех литических фагов: SA, SANF и SA2. Все три фага продемонстрировали повышенную способность уничтожать *стафилококк* через 4–6 часов после заражения (Połaska & Sokołowska., 2019). В США и Европе одобрены к применению несколько препаратов бактериофагов, активных в отношении штаммов *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Listeria monocytogenes* (Issabekov et al., 2022). Есть примеры успешного элиминирования с помощью фагов патогенной микрофлоры с поверхностей полуфабрикатов на пищевых производствах (Алешкин и соавт., 2012; López-Cuevas et al., 2021), причем отсутствие влияния бактериофагов на органолептические и вкусовые качества продукта имеет очевидную важность для пищевой отрасли (Costa, Maria, et al., 2023). Известно об успешном применении фагов для борьбы с патогенами в животноводстве (Issabekov et al., 2022; Lavilla et al., 2023) и на птицеводческих комплексах (Rhichards et al., 2019).

Бактериофаги. Проблемы и риски.

Необходимо учитывать, что в условиях пищевых производств эффективность препаратов на основе бактериофагов может изменяться в зависимости от факторов, связанных непосредственно с условиями в цехах — температуры и влажности. Обеспечение стабильности фаговых препаратов, пути и процедуры их введения пока не имеют готовых решений (Costa et al., 2023). Фаготерапия является наиболее очевидной стратегией уменьшения серьезности кризиса устойчивости к антибиотикам. В то же время, результативность и безопасность применения бактериофагов не является однозначной с точки

зрения исследователей, рассматривающих бактериофаги, исходя из их способности эволюционировать вместе с бактериями, как постоянно развивающийся резервуар генов с функциями, которые могут возникать и исчезать с течением времени (Maura & Debarbieux, 2011; Лахтин и соавт., 2012).

Одним из главных вопросов касающихся фаготерапии, это существующая возможность развития у бактерий устойчивости к бактериофагам путем потери или модификации бактериальных рецепторов, необходимых для адсорбции фага; блокировки репликации фага, разрушения фаговой ДНК (Oechslin, 2018; McCallin & Oechslin, 2019). Высказываются опасения, что глобальное использование фагов может привести к проблеме роста фагоустойчивости, аналогичной устойчивости к антибиотикам и химическим средствам дезинфекции (Costa et al., 2023). Кроме того, на сегодняшний день внедрение препаратов на основе бактериофагов затруднено в связи с отсутствием четких принципов их производства в соответствии с правилами GMP, неразвитостью правовой базы, регламентирующей их применение, а также невозможностью защиты интеллектуальной собственности, так как бактериофаги являются объектами, выделенными из окружающей среды. Таким образом, концепция биоконтроля нежелательных микроорганизмов при помощи бактериофагов требует дополнительных исследований и соответствующих оценок по результатам клинических испытаний а также разработки правовой базы по правилам производства и применению фаговых препаратов.

Представители рода *Bacillus*

Возможная способность пробиотических штаммов колонизировать твердые поверхности может естественным образом (вследствие конкурентирования) противодействовать росту других бактерий, в том числе патогенных. Так, на основе спорообразующих микроорганизмов рода *Bacillus* разработано средство для очистки помещений. При отсутствии бактерицидного действия как такого, оно, контаминируя поверхности, значительно снижало распространение условно-патогенных бактерий в исследуемых помещениях, препятствуя колонизации поверхностей патогенными микроорганизмами. Таким образом, средства для очистки на основе пробиотических микроорганизмов рода *Bacillus* правильно применять не для быстрой дезинфекции, а для санации с профилактической целью. Наличие у *Bacillus* ряда фер-

ментов (эстеразы, фосфатазы, липазы, глюкозидазы) придают средству на их основе дополнительную моющую активность, что позволяет снизить количество химических моющих средств (Афиногенова и соавт., 2017).

Существуют данные относительно применения санитарных средств на основе пробиотиков (пробиотическая гигиеническая система очистки) в 5 больницах, зафиксировавшие стабильное снижение микробной контаминации и случаев нозокомиальных (госпитальных) инфекций (Caselli et al., 2018; Caselli et al., 2019). Отделения нескольких больниц обследовались в течение 6 месяцев при использовании обычных методов санитории на основе химических веществ, а затем еще в течение 6 месяцев при использовании системы на основе экологически чистого моющего средства, содержащего споры трех видов *Bacillus* (*Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilus* и *Bacillus megaterium*). Исследователи выявили снижение на 60 % – 90 % количества антибиотикорезистентных микроорганизмов на исследованных твердых поверхностях по сравнению с помещениями, где проводилась стандартная уборка с помощью химических средств. Причем как показали анализы резистома больничной микробиоты, не происходило селекции резистентных штаммов. При этом количество случаев ИСМП уменьшилось почти в 2 раза — на 52 %, и, как следствие, на 60 % снизилось потребление противомикробных препаратов, связанных с госпитальными инфекциями (Caselli et al., 2018; Caselli et al., 2019).

Вероятна способность пробиотических штаммов неспецифически противодействовать большинству патогенов, встречающихся в больничной среде (Caselli et al., 2019). Особенностью микробиома в замкнутых пространствах, к которым можно отнести и медицинские стационары, является снижение биоразнообразия и увеличение форм, устойчивых в антимикробным агентам, вследствие массового и непрерывного применения средств дезинфекции (Gilbert & Stephens, 2018; Pochtovyi et al., 2021). Регулярная биодезинфекция, возможно, способна изменять микробиоту лечебных учреждений, подавляя развитие патогенной микрофлоры (Caselli et al., 2018; Caselli et al., 2019).

Добавление в пробиотический чистящий раствор на основе *Bacillus* литических бактериофагов давало еще лучшие результаты, включая дестабилизацию патогенных биопленок (D'Accolti et al., 2019; D'Accolti et al., 2023). Кроме того, была показана возможность быстрого уничтожения бактерий — мишеней, в том чис-

ле с множественной лекарственной устойчивостью, при комбинированном использовании пробиотика с фагом (D'Accolti et al., 2023).

Сравнение эффективности санитарных процедур на основе пробиотических штаммов рода *Bacillus* и химических биоцидных препаратов в общественных местах не связанных с здравоохранением, в частности, в метрополитене, проведено на севере Италии (Ramos & Frantz, 2023; D'Accolti et al., 2023). Исследования поверхностей и воздуха после 2 недель обработки пробиотическим санитарным средством на основе микроорганизмов рода *Bacillus* показали снижение на 60 % патогенных форм микроорганизмов. К концу 12 недели патогенные формы в образцах полностью отсутствовали. Авторы отмечают стабильность (до 5 суток) снижения нагрузки патогенов, в то время как биоцидная эффективность химических дезинфицирующих средств снижалась в течение 1 часа после обработки (D'Accolti et al., 2022; Ramos, Frantz, 2023).

Биодезинфектанты на основе спорообразующих бактерий рода *Bacillus*

Штаммы пробиотических спорообразующих бактерий рода *Bacillus* с высокой антагонистической активностью по отношению к патогенам использовались для создания пробиотических препаратов различного направления. В том числе биодезинфектанты «Энатин» и «Органикс», предназначались для профилактической дезинфекции животноводческих помещений. Использование «Энатина» в животноводческих комплексах снижало содержание в воздухе БГКП и стафилококка на 87–100 % и 68–84 % соответственно, и на 81–95 % и 63–97 % на поверхностях (Сверчкова, 2020).

Хотя виды *Bacillus* являются наиболее широко используемыми и изученными пробиотиками в чистящих средствах на микробной основе, некоторые исследователи заявляют об обнаружении в коммерческих препаратах, содержащих пробиотические штаммы *Bacillus*, генов антибиотикорезистентности (Baumgardner et al., 2021). Появились данные о способности представителей р. *Bacillus* продуцировать вредные энтеротоксины (Cui et al., 2020). Таким образом, логично расширение спектра изучаемых микроорганизмов для создания продуктов для биодезинфекции.

Молочнокислые бактерии

Перспективным объектом для разработки альтернативных стратегий деконтаминации и предотвращения развития резистентности к антимикробным агентам являются представители молочнокислых микроорганизмов, благодаря своей способности подавлять рост как грамположительных так и грамотрицательных бактерий (Camargo et al., 2018; Рожкова & Бегунова, 2020; Рожкова & Бегунова, 2018; Сухина и др., 2018).

Конкурируя за питательные вещества, образуя антимикробные агенты, такие как молочная, уксусная, пропионовая кислоты, перекиси и др. представители рода *Lactobacillus* способны оказывать антимикробное действие на патогенные для человека микроорганизмы (Рожкова & Бегунова, 2018; Сухина с соавт., 2018; Todorov & Chikindas, 2020). Показано синергическое антимикробное действие на патогенные штаммы молочной и уксусной кислот (Стоянова с соавт., 2012). Молочнокислые бактерии имеют общепризнанный статус «GRAS», что определяет их как абсолютно безопасные для человека и животных, что добавляет им привлекательности как объекту исследований.

Бактериоцины молочнокислых бактерий

Известна способность молочнокислых бактерий к образованию различных антимикробных соединений — бактериоцинов (Фёдорова с соавт., 2018; Savinova et al., 2021; Sabo, 2014). Бактериоцины — антимикробные пептиды — являются синтезируемыми рибосомами природными антимикробными агентами, не несущих рисков здоровью человека. Их ингибирующие возможности направлены прежде всего на родственные виды, но могут иметь и более широкий спектр антимикробного действия, а также и противовирусного (Егоров, 1999; Karpiński & Szkaradkiewicz, 2013; Daba & Elkhateeb, 2020; Zimina et al., 2020; Al-Kassaa, 2016). Описано несколько сотен бактериоцинов, их классификация меняется, исходя из новых методов исследований (Daba & Elkhateeb, 2020; Баландин и др., 2019).

Бактериоцины, продуцируемые молочнокислыми бактериями, представляют особый интерес, благодаря своей антипатогенной направленности, термоустойчивости, активности в широком диапазоне pH (Егоров, 1999; Alvarez-Vieiro, 2016). Так, низин и педиоцин широко используются в качестве консервантов в пищевой про-

мышленности, благодаря своим свойствам подавлять рост ряда патогенов (Camargo et al., 2014; Zimina et al., 2020; Стоянова, 2017). Известны также продуцируемые молочнокислыми бактериями плантарицин, сакацин, курвацин, лейкоцин, рейтерин — мощное антимикробное соединение, способное ингибировать грамотрицательные и грамположительные бактерии, грибы и простейшие (Kim et al., 2020; Todorov & Chikindas, 2020; Рыбальченко и др., 2013). Их действие на клетку-мишень может быть связано с формированием пор в бактериальной мембране, увеличением ее проницаемости, ингибированием активности ферментов, расщеплением пептидогликана клеточной стенки (Abdelhamid, 2018; Рыбальченко и др. 2013).

Накоплены данные о положительном эффекте совместного использования бактериоцинов с антимикробными препаратами, что дает возможность предполагать, что применение бактериоцинов для лечения заболеваний, вызванных полирезистентными патогенами, имеет обнадеживающие перспективы. Комбинированная терапия «бактериоцин плюс антибиотик» способна как расширить антимикробный спектр, так и снизить необходимые концентрации антибиотиков, уменьшая, тем самым, их побочные действия (Заславская с соавт., 2019).

МКБ и патогенные биопленки

Показана эффективность использования бактериоцинов лактобацилл как отдельно, так и в комбинации с традиционными дезинфицирующими средствами. Метод включал прямое нанесение бактериоциногенного штамма, бактериоцинов или их биоинженерных препаратов на биопленки *Listeria monocytogenes*. Авторы отмечали, что при использовании штамма, возможно, ингибирующий эффект принадлежал не только бактериоцинам, но и другим антимикробным веществам (Bonneville et al., 2021; Guerrieri et al., 2009). Так есть данные о высокой эффективности против старых биопленок средства на основе молочной кислоты (Cui et al., 2018; Zeng et al., 2022). Штамм *Lactobacillus plantarum* LB95, полученный из ферментированных оливок, при образовании модельных биопленок с *Listeria monocytogenes* усиливал антилистериозную эффективность химических дезинфицирующих средств причем *Lactobacillus plantarum* LB95 не влиял непосредственно на количество жизнеспособных клеток *Listeria monocytogenes*. Обнаруженные в его экзопротеоме гидролитические

ферменты, возможно, нарушали целостность матрицы биопленки, делая ее более уязвимой к действию дезинфицирующих средств (Bonneville, 2021).

Enterococcus durans 152 и *Lactococcus lactis* I-1-92 использовали для обработки столов на птицеводческих предприятиях. При режиме обработки 4 раза в неделю полное уничтожение биопленки *Listeria monocytogenes* было достигнуто за 8 недель. Авторы предлагают регулярную профилактическую обработку с помощью молочнокислых бактерий (МКБ) в качестве простой и экологически безопасной стратегии борьбы с биопленками (Bonneville et al., 2021). Сообщалось также о том, что некоторые МКБ, полученные из кимчи (ферментированных овощей), оказывают ингибирующее действие против биопленок *Listeria monocytogenes* на поверхностях из нержавеющей стали (Tan et al., 2017).

Сухина и соавт. (2018) сравнивали эффект воздействия на биопленки, образованные на стеклянных поверхностях, кожного антисептика, раствора для обработки ран и фильтратов из нескольких штаммов *Lactobacillus plantarum*, выделенных из кишечного биотопа пациентов и штамма из препарата производства Микроген «лактобактерин сухой». Все исследуемые факторы были сопоставимы по ингибирующему действию на планктонную форму клеток и на процесс формирования биопленки. Однако способностью разрушать уже сформированные биопленки *E. coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* обладали только фильтраты штаммов *Lactobacillus plantarum*. Причем ингибирующая активность штаммов, выделенных из кишечника пациентов, была в 2 раза выше ингибирующей активности лактобацилл из «лактобактерина». Авторы указывают, что использование бактериоцинов лактобацилл дает дополнительные возможности для борьбы с организованными в биопленки госпитальными инфекциями.

В нескольких исследованиях сообщалось об ингибирующем действии пробиотиков на *Streptococcus mutans* и *Candida albicans*. Например, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus salivarius* ингибируют рост *Streptococcus mutans* *in vitro* и *in vivo* (Hossain et al., 2018; Laleman et al., 2014). *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus fermentum* и *Lactobacillus acidophilus* способны ингиби-

ровать биопленки *Candida albicans* (Zhang et al., 2020; Matsubara et al., 2016; Srivastava et al., 2020).

Kim et al. (2020) сообщили о выделенном из ферментированном продукте корейской кухни кимчи штамма *Lactobacillus plantarum* NIBR 97, проявившего по сравнению с другими штаммами значительную антибиотическую активность в отношении широкого круга патогенов. Было подтверждено, что его антимикробные свойства связаны с бактериоцинами. Полногеномное секвенирование выявило наличие 5 новых бактериоцинов, обозначенных авторами как плантарицины 1–5, из которых плантарицин 3 и плантарицин 5 проявили также антивирусную активность в отношении вируса гриппа АН3N2. Плантарицин 3 повреждал как бактериальные мембраны, так и вирусные оболочки, тогда как плантарицин 5 — только мембраны бактерий, механизмы его противовирусного действия еще предстоит изучить. Воздействие бесклеточного супернатанта на патогенные штаммы показало сильное ингибирующее действие как при длительном, так и при коротком (5 мин) воздействии. Авторы предполагают, что бесклеточный супернатант *Lactobacillus plantarum* NIBR 97, содержащий молочную кислоту и бактериоцины, может рассматриваться как альтернатива химическим дезинфицирующим препаратам — для их частичной или полной замены.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Общим ограничением настоящего обзора явилось то, что ранее не было попыток обобщить и сравнить разные пробиотические микроорганизмы в качестве потенциальных агентов для санитарии на основе пробиотиков. Исходя из анализа литературных источников, можно констатировать увеличение интереса исследователей к поиску стратегий альтернативной санитарии и расширение спектра изучаемых микроорганизмов для создания продуктов для биодезинфекции. Это связано, прежде всего, с нарастанием угрозы неэффективности традиционных антимикробных агентов, которая усугубилась в период эпидемии covid-19 в связи с резким нерегулируемым увеличением использования химических средств дезинфекции как в общественных местах, так и в быту и, как следствие, увеличением количества патогенов с множественной резистентностью к антимикробным агентам. Так, существенно вырос интерес к фаготерапии, с учетом того, что десятилетия эта тема не получала дополнительного импульса и лечение фагами практикова-

лось только в некоторых странах Восточной Европы (в СССР и Польше) (Połaska & Sokołowska, 2019; Costa et al., 2023). Активно разрабатываются системы очистки с использованием бактериофагов в промышленности и сельском хозяйстве (Issabekov et al., 2022; Lavilla et al., 2023), а также методы использования бактериофагов для санации учреждений здравоохранения. Вместе с тем, описаны результаты исследований, показывающие возможность развития у бактерий устойчивости к бактериофагам, а также рисков эволюционирования фагов с приобретением нежелательных свойств. Высказываются опасения, что глобальное использование фагов может привести к проблеме роста фагоустойчивости у бактерий, что требует дополнительных исследований, подтверждающих безопасность манипуляций с фагами (Costa et al., 2023). Поднимаются вопросы неразвитости правовой базы для применения и производства бактериофагов, что тормозит внедрение фаготерапии в клинической практике и санитарии с применением фагов.

Описано успешное использование штаммов пробиотических спорообразующих бактерий рода *Bacillus* для пробиотической гигиенической системы очистки в замкнутых помещениях, в том числе на объектах, не связанных со здравоохранением. Высказываются предположения, что регулярная биодезинфекция способна изменять микробиоту помещений, подавляя развитие патогенной микрофлоры. Опубликованы результаты исследований, касающихся возможности комбинирования различных пробиотических агентов (бактерий рода *Bacillus* и бактериофагов) а также совместного применения пробиотических микроорганизмов и их метаболитов с химическими биоцидными веществами (D'Accolti et al., 2019; D'Accolti et al., 2023). Наряду с этим ряд исследователей предлагают более детально изучить возможные негативные последствия применения препаратов на основе бактерий рода *Bacillus* исходя из данных о способности представителей р. *Bacillus* продуцировать вредные энтеротоксины (Cui et al., 2020) и об обнаружении в коммерческих препаратах, содержащих пробиотические штаммы *Bacillus*, генов антибиотикорезистентности (Baumgardner et al., 2021).

Внимание исследователей к представителям молочнокислых организмов и их метаболитам в аспекте использования для противодействия патогенам как в клинической практике, так и в промышленном секторе, растет. Активно исследуются свойства бактериоцинов

в качестве природных антимикробных агентов, не несущих рисков здоровью человека (Daba & Elkhateeb, 2020; Баландин и др., 2019); в том числе использования бактериоцинсодержащего супернатанта молочнокислых бактерий, для частичной или полной замены дезинфицирующих химических препаратов (Kim et al., 2020). Подтвержденная безопасность для человека и животных молочнокислых бактерий способствует их популяризации как объекта исследований для разработки стратегий санитарии на основе пробиотиков.

Профилактические санитарные мероприятия с целью недопущения первичного инфицирования и образования патогенных биопленок, так же получают все более интенсивное освещение в исследованиях. Описаны примеры исследований возможного синергического действия разных биоцидных агентов; одновременно с этим указывается на недостаточность существующих экспериментальных данных.

В Таблице 2 представлена краткая сравнительная характеристика пробиотических микроорганизмов, рассматриваемых как потенциальные агенты для создания систем очистки и дезинфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение потенциала пробиотических организмов для разработки альтернативных стратегий дезинфекции и профилактики посредством анализа исследований подтверждает, что альтернативные стратегии дезинфекции с использованием пробиотических организмов, в том числе молочнокислых бактерий, могут быть включены в число вероятных эффективных инструментов противодействия патогенам, включая их биопленки. Вместо стремления к тотальному уничтожению всех патогенов, что вряд ли достижимо, регулярное применение пробиотической гигиенической системы очистки будет способно изменять микробиоту лечебных учреждений и, таким образом, повышать эффективность профилактических мероприятий применительно к такой угрозе как ИСМП. Поиск оптимальных штаммов, как для медицинских учреждений, так и для пищевых производств, оценка их эффективности и безопасности, изучение влияния на различные типы инфекций, разработка способов их применения в различных условиях может являться перспективным направлением для дальнейших исследований.

Таблица 2

Сравнительная характеристика микроорганизмов для создания пробиотических систем очистки и дезинфекции

Микроорганизмы	Преимущества	Проблемы и риски	Литературный источник
Бактериофаги	Экологическая безопасность — широко распространенные природные объекты	Нестабильность при воздействии факторов внешней среды	Costa et al., 2023
	Высокая специфичность – возможность строго избирательного действия	Отсутствие четко регламентированных процедур применения и правовой базы для фаготерапии	de Melo et al., 2018; Fernandez et al., 2019; Issabekov et al., 2022
	Эффективность — быстрое воздействие на объект	Риск эволюционирования с приобретением нежелательных свойств (лизогенность)	Chen et al., 2022; Debarbieux, 2011; Лахтин и соавт., 2012
	Возможность комбинированного применения с антибиотиками и химическими бактерицидными агентами	Возможность появления бактерий, обладающих резистентностью к бактериофагу, необходимость развития методологии ее мониторинга и предотвращения	Лахтин и соавт., 2012; Oechslin, 2018; Oechslin & McCallin, 2019
	Возможность использования очищенных фаговых лизатов в качестве потенциальных антимикробных агентов	Отсутствие четких принципов производства фаговых препаратов в соответствии с правилами GMP	Лахтин и соавт., 2012 Issabekov, et al., 2022
	Экономичность	Недостаточность проведенных и запротоколированных клинических испытаний	Лахтин и соавт., 2012 Issabekov, et al., 2022
Спорообразующие бактерии p. Bacillus	Способность колонизировать твердые поверхности и противодействовать росту других бактерий, в т. ч. патогенных	Невозможность применения для экстренной дезинфекции	D'Accolti et al., 2022; Caselli et al., 2019; Афиногенова и соавт., 2017
	Долговременный эффект	Невозможность комбинирования с бицидными химическими препаратами	D'Accolti et al., 2022; Ramos & Frantz, 2023; Афиногенова и соавт., 2017
	Эффективность комбинирования с бактериофагами	Обнаружение генов антибиотикорезистентности в коммерческих препаратах содержащих спорообразующие бактерии p. Bacillus	D'Accolti et al., 2019; D'Accolti et al., 2023; Baumgardner et al., 2021
	Наличие разрешенных к применению чистящих средств с использованием бактерий p. Bacillus	Возможная способность представителей p. Bacillus продуцировать энтеротоксины	Сверчкова, 2020; Cui et al., 2020
Молочнокислые бактерии	GRAS статус — официально подтвержденная безопасность для человека и животных	Отсутствие разработанных процедур применения молочно-кислых бактерий в целях биодезинфекции	Camargo et al., 2018; Рожкова, Бегунова, 2020
	Способность образовывать широкий спектр антимикробных соединений, эффективных против Gr+ и Gr- бактерий, вирусов, грибов и простейших	Недостаточная изученность механизмов противовирусного действия	Рожкова & Бегунова, 2018; Сухина и соавт., 2018 Daba & Elkhateeb, 2020; Зимина и соавт., 2020
	Антибиопленочное действие	Недостаточно разработанные методики применения	Сухина и соавт., 2018; Zhang et al., 2020
	Наличие данных о синергическом действии бактериоцинов лактобацилл и антибиотиков	Недостаточная изученность темы, возможность индифферентного или антагонистического взаимодействия	Заславская с соавт., 2019
	Эффективность применения бактериоцинов лактобацилл как отдельно, так и в сочетании с традиционными дезинфицирующими средствами	Недостаточное количество исследований, проведенных в реальных условиях производств и медицинских стационаров	Bonneville et al., 2021 Зимина и соавт., 2020
	Устойчивость бактериоцинов молочно-кислых бактерий в широком pH и температурном диапазоне	—	Alvarez-Vieiro, 2016
	Возможность использования для профилактической санации	—	Bonneville et al., 2021
	Широкое использование на сегодняшний день ряда бактериоцинов молочно-кислых бактерий в пищевой промышленности	—	Zimina et al., 2020; Стоянова, 2017

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алешкин, А. В., Воложанцев, Н. В., Светоч, Э. А., Алешкин, В. А., Афанасьев, С. С., Борзилов, А.И. & Рубальский, М. О. (2012). Бактериофаги как пробиотики и средства деконтаминации пищевых продуктов. *Астраханский медицинский журнал*, 7(3), 31–39. https://doi.org/10.24412/FdxVKS_DnKU
- Aleshkin, A. V., Volozhantsev, N. V., Svetoch, E. A., Aleshkin, V. A., Afanasyev, S. S., Borzilov, A.I., & Rubalskiy, M. O. (2012). Bacteriophages as probiotics and decontamination agents in food products. *Astrakhan Medical Journal*, 7(3), 31–39. (In Russ.) https://doi.org/10.24412/FdxVKS_DnKU
- Афиногенова, А. Г., Краева, Л. А., Афиногенов, Г. Е., & Веретенников, В.В. (2017). Пробиотические чистящие средства для поверхностей как возможная альтернатива традиционным дезинфектантам. *Инфекция и иммунитет*, 7(4), 419–424. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-4-419-424>
- Afinogenova, A. G., Kraeva, L. A., Afinogenov, G.E., & Veretenikov, V.V. (2017). Probiotic cleaning agents for surfaces as a possible alternative to traditional disinfectants. *Infection and Immunity*, 7(4), 419–424. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-4-419-424>
- Баландин, С.В., Шереметьева, Э.В., & Овчинникова, Т.В. (2019). Педиоцин-подобные антимикробные пептиды бактерий. *Биохимия*, 84(5), 616–633. <https://doi.org/10.1134/S0320972519050026>
- Balandin, S.V., Sheremetyeva, E.V., & Ovchinnikova, T.V. (2019). Pediocin-like antimicrobial peptides of bacteria. *Biochemistry*, 84(5), 616–633. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S0320972519050026>
- Габриэлян, Н.И., Горская, Е.М., Романова, Н.И., & Цирульников, О.М. (2014). Госпитальная микрофлора и биопленки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, 14(3), 83–91. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2012-3-83-91>
- Gabrielyan, N.I., Gorskaya, E. M., Romanova, N.I., & Tsurulnikova, O.M. (2014). Hospital microflora and biofilms. *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*, 14(3), 83–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2012-3-83-91>
- Галимзянов, Х. М., Башкина, О. А., Досмуханова, Э. Г., Абдрахманова, Р. О., Демина, Ю. З., Даудова, А. Д., & Рубальский, Е. О. (2018). Клиническое значение биопленкообразования у бактерий. *Астраханский медицинский журнал*, 13(4), 32–42. <https://doi.org/10.17021/2018.13/4/32/42>
- Galimzyanov, Kh. M., Bashkina, O. A., Dosmukhanova, E. G., Abdrakhmanova, R. O., Demina, Y. Z., Daudova, A. D., & Rubalskiy, E. O. (2018). Clinical significance of biofilm formation in bacteria. *Astrakhan Medical Journal*, 13(4), 32–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17021/2018.13/4/32/42>
- Егоров, Н. С., & Баранова, И. П. (1999). Бактериоцины. Образование, свойства, применение. *Антибиотики и химиотерапия*, 44(6), 33–40.
- Egorov, N. S., & Baranova, I. P. (1999). Bacteriocins. Formation, properties, application. *Antibiotics and Chemotherapy*, 44(6), 33–40. (In Russ.)
- Заславская, М. И., Махрова, Т. В., Александрова, Н. А., Игнатова, Н. И., Белова, И. В., Точилина, А. Г., & Соловьева, И. В. (2019). Перспективы использования бактериоцинов нормальной микрофлоры в антибактериальной терапии (обзор). *Современные технологии в медицине*, 11(3), 136–145. <https://doi.org/10.17691/stm2019/11/317>
- Zaslavskaya, M. I., Makhrova, T. V., Alexandrova, N. A., Ignatova, N. I., Belova, I. V., Tochilina, A. G., & Solovyeva, I. V. (2019). Prospects for using bacteriocins of normal microbiota in antibacterial therapy (review). *Modern Technologies in Medicine*, 11(3), 136–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.17691/stm2019/11/317>
- Коца, Н. М. (2013). Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Эпидемиология и профилактика (обзорная лекция). *Пермский медицинский журнал*, 30(4), 135–143.
- Koza, N. M. (2013). Infections related to medical care. Epidemiology and prevention (review lecture). *Perm Medical Journal*, 30(4), 135–143. (In Russ.)
- Лактин, В. М., Алешкин, А. В., Лактин, М. В., Афанасьев, С. С., & Алешкин, В. А. (2012). Бактериофаги и молочнокислые бактерии. Обзор. *Acta Biomedica Scientifica*, 5–1(87), 382–385.
- Lakhtin, V. M., Aleshkin, A. V., Lakhtin, M. V., Afanasyev, S. S., & Aleshkin, V. A. (2012). Bacteriophages and lactic acid bacteria. Review. *Acta Biomedica Scientifica*, 5–1(87), 382–385. (In Russ.)
- Мелешкин, Н. С. (2017). Биопленка как форма существования микроорганизмов. Действие факторов иммунной системы. *Международный студенческий научный вестник*, (2), 32–32.
- Meleshkin, N. S. (2017). Biofilm as a form of existence of microorganisms. The effect of the immune system factors. *International Student Scientific Bulletin*, (2), 32–32. (In Russ.)
- Найговзина, Н. Б., Попова, А. Ю., Бирюкова, Е. Е., Ежлова, Е. Б., Игонина, Е. П., Покровский, В. И., & Швабский, О. Р. (2018). Оптимизация системы мер борьбы и профилактики

- инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации. ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. *Вестник ВШОУЗ*, 1(11), 17–26.
- Naygovzina, N. B., Popova, A. Y., Biryukova, E. E., Ezhlova, E. B., Igonina, E. P., Pokrovskiy, V. I., & Shvabskiy, O. R. (2018). Optimization of the system of measures for combating and preventing infections associated with the provision of medical care in the Russian Federation. ORGZDRAV: News. Opinions. Training. *Bulletin of the Higher School of Healthcare Organization and Management*, 1(11), 17–26. (In Russ.)
- Петрухина, М. И., Ющенко, Г. В., & Политова, Н. Г. (2015). Эпидемиологическое значение бактериальных плёнок. *Журнал МедиАль*, 3(17), 9–17.
- Petrukhina, M. I., Yushchenko, G. V., & Politova, N. G. (2015). Epidemiological significance of bacterial films. *MediAl Journal*, 3(17), 9–17. (In Russ.)
- Рожкова, И. В., & Бегунова, А. В. (2020). Пробиотические микроорганизмы как фактор повышения здоровья. *Молочная промышленность*, (7), 38–39. <https://doi.org/10.31515/1019-8946-2020-06-38-39>
- Rozhkova, I. V., & Begunova, A. V. (2020). Probiotic microorganisms as a factor in improving health. *Dairy Industry*, (7), 38–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.31515/1019-8946-2020-06-38-39>
- Рожкова, И. В., Бегунова, А. В., Васина, Д. В., Кубанова, М. Х., Крупенио, Т. В., Шарапченко, С. О., & Габриэлян, Н. И. (2018). Антагонистическая активность *Lactobacillus* spp., в отношении госпитальных штаммов *Klebsiella* spp. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, 20(S1), 180. <https://doi.org/10.7868/S05551099118030054>
- Rozhkova, I. V., Begunova, A. V., Vasina, D. V., Kubanova, M. Kh., Krupenyo, T. V., Sharapchenko, S. O., & Gabrielyan, N. I. (2018). Antagonistic activity of *Lactobacillus* spp. against hospital strains of *Klebsiella* spp. *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*, 20(S1), 180. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S05551099118030054>
- Романова, Ю. М., & Гинцбург, А. Л. (2011). Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, (3), 99–109.
- Romanova, Y. M., & Gintsburg, A. L. (2011). Bacterial biofilms as a natural form of existence of bacteria in the environment and in the host organism. *Journal of Microbiology, Epidemiology, and Immunobiology*, (3), 99–109. (In Russ.)
- Рыбальченко, О. В., Орлова, О. Г., & Бондаренко, В. М. (2013). Антимикробные пептиды лактобацилл. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, (4), 89–100.
- Rybalchenko, O. V., Orlova, O. G., & Bondarenko, V. M. (2013). Antimicrobial peptides of lactobacilli. *Journal of Microbiology, Epidemiology, and Immunobiology*, (4), 89–100. (In Russ.)
- Рябцева, С. А., Ганина, В. И., & Панова, Н. М. (2018). *Микробиология молока и молочных продуктов*. Издательство Лань.
- Ryabtseva, S. A., Ganina, V. I., & Panova, N. M. (2018). *Microbiology of milk and dairy products*. Lan' Publishing. (In Russ.)
- Сверчкова, Н. В. (2020). Пробиотические препараты на основе бактерий рода *Bacillus* для животноводства, птицеводства и промышленного рыбководства. В *Микробные биотехнологии: фундаментальные и прикладные аспекты* (с. 252–264). Минск: Белорусская наука.
- Sverchkova, N. V. (2020). Probiotic preparations based on *Bacillus* bacteria for livestock, poultry farming, and industrial fish farming. In *Microbial Biotechnologies: Fundamental and Applied Aspects* (pp. 252–264). Minsk: Belarusian Science. (In Russ.)
- Сергевнин, В. И., Зуева, Н. Г., Ключкина, Т. В., & Волкова, Э. О. (2013). Является ли устойчивость к дезинфицирующим средствам обязательным признаком госпитального штамма возбудителей внутрибольничных гнойно-септических инфекций? *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, (4), 85–89.
- Sergevnnin, V. I., Zueva, N. G., Klyukina, T. V., & Volkova, E. O. (2013). Is resistance to disinfectants a mandatory feature of hospital strains of pathogens of nosocomial purulent-septic infections? *Journal of Microbiology, Epidemiology, and Immunobiology*, (4), 85–89. (In Russ.)
- Симоновская, Х. Ю. (2014). Правила антибиотикотерапии: зачем и почему? Полимикробные сообщества: новая эра в микробиологии. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*, (1), 23–29.
- Simonovskaya, Kh. Y. (2014). Antibiotic therapy rules: Why and why? Polymicrobial communities: A new era in microbiology. *StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Infertility*, (1), 23–29. (In Russ.)
- Стоянова, Л. Г. (2017). Выделение и идентификация молочнокислых бактерий *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* с антимикробным действием. *Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии*, (5), 41–61. <https://doi.org/10.26897/0021-342X-2017-5-41-61>
- Stoyanova, L. G. (2017). Isolation and identification of lactic acid bacteria *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* with antimicrobial action. *Proceedings of the Timiryazev Agricultural Academy*, (5), 41–61. <https://doi.org/10.26897/0021-342X-2017-5-41-61>

- Стоянова, Л. Г., Устюгова, Е. А., & Нетрусов, А. И. (2012). Антимикробные метаболиты молочнокислых бактерий: разнообразие и свойства (обзор). *Прикладная биохимия и микробиология*, 48(3), 259–259.
- Stoyanova, L. G., Ustyugova, E. A., & Netrusov, A. I. (2012). Antimicrobial metabolites of lactic acid bacteria: Diversity and properties (review). *Applied Biochemistry and Microbiology*, 48(3), 259–259. (In Russ.)
- Сухина, М. А., Калашникова, И. А., Кашников, В. Н., Веселов, А. В., Михалевская, В. И., & Пиядина, А. Ю. (2018). Влияние антибактериальных веществ на рост биопленки клинических изолятов. *Колопроктология*, (2), 78–8.
- Sukhina, M.A., Kalashnikova, I. A., Kashnikov, V. N., Veselov, A. V., Mikahlevskaya, V. I., & Piyadina, A. Y. (2018). The effect of antibacterial substances on the growth of biofilms of clinical isolates. *Coloproctology*, (2), 78–8. (In Russ.)
- Сухина, М. А., Шелыгин, Ю. А., Жуховицкий, В. Г., Фролов, С. А., Кашников, В. Н., Веселов, А. В., & Чистякова, Д. А. (2018). Перспективы использования антагонистической активности лактобацилл для подавления роста *Clostridium (Clostridioides) difficile*. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 12(160), 19–24. <https://doi.org/10.1461/1682-8658-ecg-160-12-19-24>
- Sukhina, M. A., Shelygin, Y. A., Zhukhovitskiy, V. G., Frolov, S. A., Kashnikov, V. N., Veselov, A. V., & Chistyakova, D. A. (2018). Prospects of using antagonistic activity of lactobacilli to suppress the growth of *Clostridium (Clostridioides) difficile*. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 12(160), 19–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.1461/1682-8658-ecg-160-12-19-24>
- Тутельян, А. В., Юшина, Ю. К., Соколова, О. В., Батаева, Д. С., Фесюн, А. Д., & Датий, А. В. (2019). Образование биологических пленок микроорганизмов на пищевых производствах. *Вопросы питания*, 88(3), 32–43. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-209-10027>
- Tutelyan, A. V., Yushina, Y. K., Sokolova, O. V., Bataeva, D. S., Fesyun, A. D., & Dativ, A. V. (2019). Formation of biological films of microorganisms in food production. *Questions of Nutrition*, 88(3), 32–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0042-8833-209-10027>
- Фёдорова, Т. В., Васина, Д. В., Бегунова, А. В., Рожкова, И. В., Раскошная, Т. А., & Габриэлян, Н. И. (2018). Антагонистическая активность молочнокислых бактерий *Lactobacillus* spp. в отношении клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*. *Прикладная биохимия и микробиология*, 54(3), 264–276. <https://doi.org/10.7868/S0555109918030054>
- Fyodorova, T. V., Vasina, D. V., Begunova, A. V., Rozhkova, I. V., Raskoshnaya, T. A., & Gabrielyan, N. I. (2018). Antagonistic activity of lactic acid bacteria *Lactobacillus* spp. against clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 54(3), 264–276. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0555109918030054>
- Шагинян, И. А., Чернуха, & М. Ю. (2005). Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 7(3), 271–285.
- Shaginyan, I. A., Chernukha, & M. Yu. (2005). Non-fermenting Gram-negative bacteria in the etiology of nosocomial infections: Clinical, microbiological, and epidemiological features. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 7(3), 271–285. (In Russ.)
- Abdelhamid, A. G., Esaam, A., & Hazaa, M. M. (2018). Cell free preparations of probiotics exerted antibacterial and antibiofilm activities against multidrug resistant *E. coli*. *Saudi pharmaceutical journal*, 26(5), 603–607. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.03.004>
- Abedon, S. T., Kuhl, S. J., Blasdel, B. G., & Kutter, E. M. (2011). Phage treatment of human infections. *Bacteriophage*, 1(2), 66–85. <https://doi.org/10.4161/bact.1.2.15845>
- Aiello, A. E., & Larson, E. (2003). Antibacterial cleaning and hygiene products as an emerging risk factor for antibiotic resistance in the community. *The Lancet Infectious Diseases*, 3(8), 501–506. [https://doi.org/10.16/s1473-3099\(03\)00723-0](https://doi.org/10.16/s1473-3099(03)00723-0)
- Alvarez-Vieiro, P., Montalban-Lopez, M., Mu, D., & Kuipers, O. P. (2016). Bacteriocins of lactic acid bacteria: expansion of the family. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100, 2939–2951. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7343-9>
- Al Kassaa, I., Hober, D., Hamze, M., Chihib, N. E., & Drider, D. (2014). Antiviral potential of lactic acid bacteria and their bacteriocins. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 6, 177–185. <https://doi.org/10.1007/s12602-014-9162-6>
- Atolani, O., Baker, M. T., Adeyemi, O. S., Olanrewaju, I. R., Hamid, A. A., Ameen, O. M., & Usman, L. A. (2020). COVID-19: Critical discussion on the applications and implications of chemicals in sanitizers and disinfectants. *EXCLI Journal*, 19, 785. <https://doi.org/10.17179/excli2020-1386>
- Baumgardner, R. M., Berreta, A., & Kopper, J. J. (2021). Evaluation of commercial probiotics for antimicrobial resistance genes. *The Canadian Veterinary Journal*, 62(4), 379.
- Bonneville, L., Maia, V., Barroso, I., Martínez-Suárez, J. V., & Brito, L. (2021). *Lactobacillus plantarum* in dual-species biofilms with *Listeria monocytogenes* enhanced the anti-*Listeria* activity of a commercial disinfectant based on hydrogen peroxide and peracetic acid. *Frontiers in Microbiology*, 12, 631627. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.631627>

- Camargo, A. C., Todorov, S. D., Chihib, N. E., Drider, D., & Nero, L. A. (2018). Lactic acid bacteria (LAB) and their bacteriocins as alternative biotechnological tools to control *Listeria monocytogenes* biofilms in food processing facilities. *Molecular Biotechnology*, 60, 712–726. <https://doi.org/10.1007/s12033-018-0108-1>
- Caselli, E., Antonioli, P., & Mazzacane, S. (2016). Safety of probiotics used for hospital environmental sanitation. *Journal of Hospital Infections*, 94(2), 193–4. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.06.021>
- Caselli, E. (2017). Hygiene: Microbial strategies to reduce pathogens and drug resistance in clinical settings. *Microbial Biotechnology*, 10(5), 1079–1083. https://doi.org/10.1007/5584_2019_399
- Caselli, E., Brusaferrro, S., Coccagna, M., Arnoldo, L., Berloco, F., Antonioli, P., & SAN-ICA Study Group. (2018). Reducing healthcare-associated infections incidence by a probiotic-based sanitation system: A multicentre, prospective, intervention study. *PLoS One*, 13(7), e0199616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199616>
- Caselli, E., Arnoldo, L., Rognoni, C., D'Accolti, M., Soffritti, I., Lanzoni, L., & Mazzacane, S. (2019). Impact of a probiotic-based hospital sanitation on antimicrobial resistance and HAI-associated antimicrobial consumption and costs: a multicenter study. *Infection and Drug Resistance*, 12, 501–510. <https://doi.org/10.2147/IDR.S194670>
- Chen, L.K., Chang, J.C., Chu, H.T., Chen, Y.T., Jiang, H.L., Wang, L.S., Teh, S.H., Yang, H.H., Chen, D.S., & Li, Y.Z. (2022). Preoptimized phage cocktail for use in aerosols against nosocomial transmission of carbapenem-resistant *acinetobacter baumannii*: A 3-year prospective intervention study. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 236, 113476. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113476>
- Costa, M. J., Pastrana, L. M., Teixeira, J. A., Sillankorva, S. M., Cerqueira, M. A. (2023). Bacteriophage delivery systems for food applications: Opportunities and perspectives. *Viruses*, 15(6), 1271. <https://doi.org/10.3390/v15061271>
- Cui, X., Shi, Y., Gu, S., Yan, X., Chen, H., & Ge, J. (2018). Antibacterial and antibiofilm activity of lactic acid bacteria isolated from traditional artisanal milk cheese from Northeast China against enteropathogenic bacteria. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 10, 601–610. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9364-9>
- Daba, G. M., & Elkhateeb, W. A. (2020). Bacteriocins of lactic acid bacteria as biotechnological tools in food and pharmaceuticals: Current applications and future prospects. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 28, 101750. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2020.101750>
- D'Accolti, M., Soffritti, I., Bini, F., Mazziga, E., Mazzacane, S., & Caselli, E. (2022). Pathogen control in the built environment: A probiotic-based system as a remedy for the spread of antibiotic resistance. *Microorganisms*, 10(2), 225. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020225>
- D'Accolti, M., Soffritti, I., Bini, F., Mazziga, E., Cason, C., Comar, M., & Caselli, E. (2023). Shaping the subway microbiome through probiotic-based sanitation during the COVID-19 emergency: A pre–post case–control study. *Microbiome*, 11(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01512-2>
- D'Accolti, M., Soffritti, I., Lanzoni, L., Bisi, M., Volta, A., Mazzacane, S., & Caselli, E. (2019). Effective elimination of Staphylococcal contamination from hospital surfaces by a bacteriophage–probiotic sanitation strategy: A monocentric study. *Microbial Biotechnology*, 12(4), 742–751. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13415>
- Damian, M., Usein, C. R., Palade, A. M., Ceciu, S., & Cosman, M. (2009). Molecular epidemiology and virulence characteristics of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from hospital-associated infections. *The Open Epidemiology Journal*, 2(1). <https://doi.org/10.2174/1874297100902010069>
- Dewey, H. M., Jones, J. M., Keating, M. R., & Budhathoki-Uprety, J. (2021). Increased use of disinfectants during the COVID-19 pandemic and its potential impacts on health and safety. *ACS Chemical Health & Safety*, 29(1), 27–38. <https://doi.org/10.1021/acs.chas.1c00026>
- Donlan, R. M., & Costerton, J. W. (2002). Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(2), 167–193. <https://doi.org/10.1128/cmr.15.2.167-193.2002>
- Fernández, L., Gutiérrez, D., García, P., & Rodríguez, A. (2019). The perfect bacteriophage for therapeutic applications — A quick guide. *Antibiotics*, 8(3), 126. <https://doi.org/10.3390/antibiotics803012>
- Gilbert, J.A., & Stephens, B. (2018). Microbiology of the built environment. *Nature Reviews Microbiology*, 16, 661–670. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0065-5>
- Guerrieri, E., de Niederhäusern, S., Messi, P., Sabia, C., Iseppi, R., Anacarso, I., & Bondi, M. (2009). Use of lactic acid bacteria (LAB) biofilms for the control of *Listeria monocytogenes* in a small-scale model. *Food Control*, 20(9), 861–865. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2008.11.001>
- Hossain, M. I., Mizan, M. F. R., Ashrafudoulla, M., Nahar, S., Joo, H. J., Jahid, I. K., & Ha, S. D. (2020). Inhibitory effects of probiotic potential lactic acid bacteria isolated from kimchi against *Listeria monocytogenes* biofilm on lettuce, stainless-steel surfaces, and MBEC™ biofilm device. *LWT*, 118, 108864. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2020.101750>
- Issabekov, S. S., Syrym, N. S., Sambetbayev, A. A., Alikhanov, K. D., & Yespembetov, B. A. (2022). Prospects of bacteriophage

- collections in disinfectant applications. *Veterinary World*, 15(1), 220. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.220-231>
- Karpiński, T. M., & Szkaradkiewicz, A. K. (2013). Characteristic of bacteriocins and their application. *Polish Journal Microbiology*, 62(3), 223–35
- Kim, S.W., Kang, S.I., Shin, D.H., Oh, S.Y., Lee, C.W., Yang, Y., & Bang, W. Y. (2020). Potential of cell-free supernatant from lactobacillus plantarum nibr97, including novel bacteriocins, as a natural alternative to chemical disinfectants. *Pharmaceuticals*, 13(10), 266. <https://doi.org/10.3390/ph13100266>
- Kramer, A., Schwebke, I., & Kampf, G. (2006). How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infectious Diseases*, 6(1), 1–8.16914034. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-130>
- Lavilla, M., Domingo-Calap, P., Sevilla-Navarro, S., & Lasagabaster, A. (2023). Natural killers: Opportunities and challenges for the use of bacteriophages in microbial food safety from the one health perspective. *Foods*, 12, 552. <https://doi.org/10.3390/foods12030552>
- Laleman, I., Detailleur, V., Slot, D. E., Slomka, V., Quirynen, M., & Teughels, W. (2014). Probiotics reduce mutans streptococci counts in humans: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 18, 1539–1552. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1228-z>
- Li, D., Sangion, A., & Li, L. (2020). Evaluating consumer exposure to disinfecting chemicals against coronavirus disease 2019 (COVID-19) and associated health risks. *Environment International*, 145, 106108. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106108>
- López-Cuevas, O., Medrano-Félix, J.A., Castro-Del Campo, N., Chaidez C. (2021). Bacteriophage applications for fresh produce food safety. *International Journal of Environmental Health Research*, 31(6), 687–702. <https://doi.org/10.1080/09603123.2019.1680819>
- Mahoney, A. R., Safae, M. M., Wuest, W. M., & Furst, A. L. (2021). The silent pandemic: Emergent antibiotic resistances following the global response to SARS-CoV-2. *Iscience*, 24(4). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102304>
- Masuda, N., Sakagawa, E., & Ohya, S. (1995). Outer membrane proteins responsible for multiple drug resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, 39(3), 645–649. <https://doi.org/10.1128/aac.39.3.64>
- Matsubara, V. H., Wang, Y., Bandara, H. M. H. N., Mayer, M. P. A., & Samaranayake, L. P. (2016). Probiotic lactobacilli inhibit early stages of *Candida albicans* biofilm development by reducing their growth, cell adhesion, and filamentation. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100, 6415–6426. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7527-3>
- Maura, D., & Debarbieux, L. (2011). Bacteriophages as twenty-first century antibacterial tools for food and medicine. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 90, 851–859. <https://doi.org/10.1007/s00253-011-3227-1>
- McCall, L. I., Callewaert, C., Zhu, Q., Song, S. J., Bouslimani, A., Minich, J. J., & Dominguez-Bello, M. G. (2020). Home chemical and microbial transitions across urbanization. *Nature Microbiology*, 5(1), 108–115. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0593-4>
- McCallin, S., & Oechslin, F. (2019). Bacterial resistance to phage and its impact on clinical therapy. *Phage Therapy: A Practical Approach*, 59–88. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-26736>
- de Melo A. G., Levesque S., & Moineau S. (2018). Phages as friends and enemies in food processing. *Current Opinion in Biotechnology*, 49, 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.09.004>
- Nabi, G., Wang, Y., Hao, Y., Khan, S., Wu, Y., & Li, D. (2020). Massive use of disinfectants against COVID-19 poses potential risks to urban wildlife. *Environmental Research*, 188, 109916. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109916>
- Neyfakh, A. A. (2002). Mystery of multidrug transporters: The answer can be simple. *Molecular Microbiology*, 44(5), 1123–1130. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.02965.x>
- Otter, J. A., Yezli, S., Salkeld, J. A., & French, G. L. (2013). Evidence that contaminated surfaces contribute to the transmission of hospital pathogens and an overview of strategies to address contaminated surfaces in hospital settings. *American Journal of Infection Control*, 41(5), S6–S11. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2012.12.004>
- Oechslin, F. (2018). Resistance development to bacteriophages occurring during bacteriophage therapy. *Viruses*, 10(7), 351. <https://doi.org/10.3390/v10070351>
- Pochtovyi, A. A., Vasina, D. V., Kustova, D. D., Divisenko, E. V., Kuznetsova, N. A., Burgasova, O. A., & Gintsburg, A. L. (2021). Contamination of hospital surfaces with bacterial pathogens under the current COVID-19 outbreak. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(17), 9042. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179042>
- Pońska, M., & Sokołowska, B. (2019). Bacteriophages — A new hope or a huge problem in the food industry. *AIMS Microbiology*, 5(4), 324. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2019.4.324>
- Ramos, A. M., & Frantz, A. L. (2023). Probiotic-based sanitation in the built environment — An alternative to chemical disinfectants. *Applied Microbiology*, 3(2), 536–548. <https://doi.org/10.3390/applmicrobiol3020038>

- Richards, P. J., Connerton, P. L., & Connerton I. F. (2019). Phage biocontrol of *Campylobacter jejuni* in chickens does not produce collateral effects on the gut microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 10, 476. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00476>
- Savinova, O. S., Glazunova, O. A., Moiseenko, K. V., Begunova, A. V., Rozhkova, I. V., & Fedorova, T. V. (2021). Exoproteome analysis of antagonistic interactions between the probiotic bacteria *Limosilactobacillus reuteri* LR1 and *Lactisacibacillus rhamnosus* F and multidrug resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20), 10999. <https://doi.org/10.3390/ijms222010999>
- da Silva Sabo, S., Vitolo, M., González, J. M. D., & de Souza Oliveira, R. P. (2014). Overview of *Lactobacillus plantarum* as a promising bacteriocin producer among lactic acid bacteria. *Food Research International*, 64, 527–536. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.07.041>
- Soave, P. M., Grassi, S., Oliva, A., Romanò, B., Di Stasio, E., Dominici, L., & Antonelli, M. (2021). Household disinfectant exposure during the COVID-19 pandemic: A retrospective study of the data from an Italian poison control center. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25(3), 1738–1742. https://doi.org/10.26355/eurrev_202102_24884
- Srivastava, N., Ellepola, K., Venkiteswaran, N., Chai, L. Y. A., Ohshima, T., & Seneviratne, C. J. (2020). *Lactobacillus Plantarum* 108 inhibits *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* mixed-species biofilm formation. *Antibiotics*, 9(8), 478. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9080478>
- Tan, X., Han, Y., Xiao, H., & Zhou, Z. (2017). *Pediococcus acidilactici* inhibit biofilm formation of food-borne pathogens on abiotic surfaces. *Transactions of Tianjin University*, 23, 70–77. <https://doi.org/10.1007/s12209-016-0016-z>
- Tarricone, R., Rognoni, C., Arnoldo, L., Mazzacane, S., & Caselli, E. (2020). A probiotic-based sanitation system for the reduction of healthcare associated infections and antimicrobial resistances: A budget impact analysis. *Pathogens*, 9(6), 502. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060502>
- Todorov, S. D., & Chikindas, M. L. (2020). Lactic acid bacteria bacteriocins and their impact on human health. In *Lactic Acid Bacteria* (pp. 79–92). CRC Press.
- Vandini, A., Frabetti, A., Antonioli, P., Platano, D., Branchini, A., Camerada, M. T., & Mazzacane, S. (2014). Reduction of the microbiological load on hospital surfaces through probiotic-based cleaning procedures: A new strategy to control nosocomial infections. *Jornal Microbiology & Experimentation*, 1(5), 00027
- Vandini, A., Temmerman, R., Frabetti, A., Caselli, E., Antonioli, P., Balboni, P. G., & Mazzacane, S. (2014). Hard surface biocontrol in hospitals using microbial-based cleaning products. *Plos One*, 9(9), e108598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108598>
- Walencka, E., Różalska, S., Sadowska, B., & Różalska, B. (2008). The influence of *Lactobacillus acidophilus*-derived surfactants on staphylococcal adhesion and biofilm formation. *Folia Microbiologica*, 53, 61–66. <https://doi.org/10.1007/s12223-008-0009-y>
- Wand, M. E., Bock, L. J., Bonney, L. C., & Sutton, J. M. (2017). Mechanisms of increased resistance to chlorhexidine and cross-resistance to colistin following exposure of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to chlorhexidine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(1), 10–1128. <https://doi.org/10.1128/aac.01162-16>
- Zeng, Y., Fadaak, A., Alomeir, N., Wu, T. T., Rustchenko, E., Qing, S., & Xiao, J. (2022). *Lactobacillus plantarum* disrupts *S. mutans*–*C. albicans* cross-kingdom biofilms. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, 294.
- Zhang, G., Lu, M., Liu, R., Tian, Y., Vu, V. H., Li, Y., & Sun, Q. (2020). Inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm formation and virulence by *Lactobacillus plantarum* K41 isolated from traditional Sichuan pickles. *Frontiers in Microbiology*, 11, 774. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00774>
- Zimina, M., Babich, O., Prosekov, A., Sukhoi, S., Ivanova, S., Shevchenko, M., & Noskova, S. (2020). Overview of global trends in the classification, methods of production and application of bacteriocins. *Antibiotics*, 9(9), 553. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090553>