

С. А. Рябцева [S. A. Ryabtseva]  
 С. Н. Сазанова [S. N. Sazanova]  
 А. А. Дубинина [A. A. Dubinina]

УДК 663.12:  
 637.146.2: 616.34

**SACCHAROMYCES BOULARDII, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПРОБИОТИК  
 ДЛЯ ИННОВАЦИОННЫХ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ**

**THE SACCHAROMYCES BOULARDII, AS A POTENTIAL PROBIOTIC  
 FOR INNOVATIVE FOODS**

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», Кафедра прикладной биотехнологии,  
 Институт живых систем, г. Ставрополь, Россия, e-mail: ryabtseva07@mail.ru

**Аннотация.** Рассмотрены вопросы биохимии, генетики и таксономии *Saccharomyces boulardii*; систематизированы данные о пробиотических свойствах этих дрожжей, позволяющих использовать их для получения новых функциональных пищевых добавок и продуктов.

Целью данного обзора является обобщение и анализ информации о свойствах и направлениях применения дрожжей *Saccharomyces boulardii*. Рассмотрены вопросы биохимии, генетики и таксономии этих грибов-аскомицет, систематизированы данные о механизмах их действия на организм человека и доказательствах эффективности применения в медицине. Особое внимание уделено пробиотическим свойствам *Saccharomyces boulardii*, позволяющим использовать их для получения новых функциональных пищевых продуктов.

**Ключевые слова:** *Saccharomyces boulardii*, дрожжи, пробиотики, свойства, применение.

**Abstract.** Biochemistry, genetics and taxonomy of *Saccharomyces boulardii* are considered; data on the probiotic properties of this yeast to produce new functional additives and foods are systematized.

The purpose of this review is to summarize and analyze information on the properties and application of yeast *Saccharomyces boulardii*. Biochemistry, genetics and taxonomy of this Ascomycetes Fungi are considered, data on the mechanisms of their action on the human body and evidence of effectiveness in medicine are systematized. Particular attention is paid to the probiotic properties of *Saccharomyces boulardii*, allowing them to be used to produce new functional foods.

**Key words:** *Saccharomyces boulardii*, yeast, probiotics, properties, application.

**Введение.** Дрожжи рода *Saccharomyces* служат человеку в течение тысячелетий, помогая готовить хлеб, пиво и вино. В настоящее время эти микроорганизмы также являются «клеточной фабрикой» для производства биотоплива, химических реагентов, пищевых ингредиентов, моделью для изучения биологии эукариот, клеточной и генной инженерии. Дрожжи все шире используют для получения фармацевтических препаратов, растет интерес к их антимикробным и пробиотическим свойствам [14, 18, 42, 43].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при употреблении в адекватных количествах приносят пользу для здоровья. Они оказывают благоприятное воздействие на организм человека в результате нормализации состава и (или) повышения биологической активности нормальной микрофлоры кишечника при систематическом употреблении в пищу в виде препаратов или в составе пищевых продуктов. Самыми известными пробиотиками являются бактерии родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, а также дрожжи *Saccharomyces* [48].

*Saccharomyces boulardii* названы в честь Анри Булара (Henri Boulard). Во время эпидемии холеры в Индокитае французский биолог заметил, что кожура плодов личи и мангустина используется местным населением для лечения поноса. Исследуя микрофлору этих тропических растений, ученый выделил чистую культуру дрожжей, обладавших противодиарейными свойствами. В 1923 году сахаромицеты Буларди (*Saccharomyces boulardii*) были зарегистрированы в Институте Пастера, а в 1954 году права на штаммы живого дрожжевого грибка приобрели учредители компании Biocodex [10, 41].

С 2014 года фармацевтические препараты с *S. boulardii* зарегистрированы и продаются более чем в 90 странах мира и имеют больше 20 названий. Физиологические свойства сахаромидет Буларди позволяют широко использовать их в лечении диарей различной этиологии, особенно у детей, и других заболеваний. Интерес к этим дрожжам как пробиотикам постоянно растет, что подтверждается данными о количестве публикаций по темам изучения их свойств и применения (рис. 1).

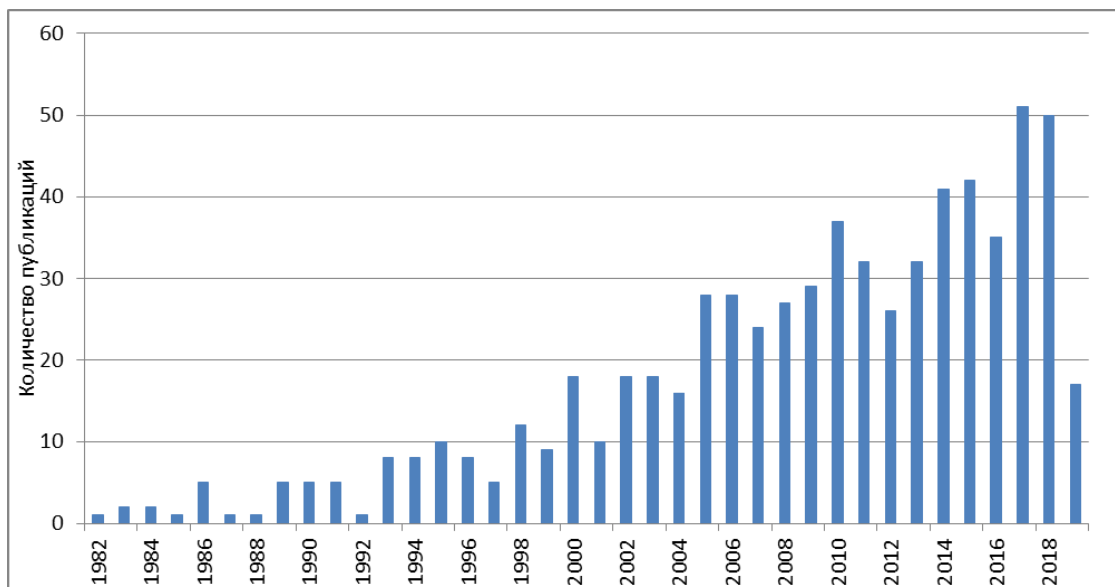


Рис. 1. Количество публикаций со словами «*Saccharomyces boulardii*» в PubMed по годам (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/Saccharomyces>)

В последние годы проведены глубокие исследования, показывающие механизмы действия *S. boulardii* и возможность их применения для производства продуктов функционального назначения в качестве пробиотиков. При этом ферментации чаще всего подвергается сырье растительного происхождения, но некоторые работы посвящены получению новых молочных продуктов. Пробиотические дрожжи выделяют и модифицируют вторичные метаболиты, которые могут улучшить нутрицевтические свойства продуктов питания и напитков. В то же время биохимические изменения пищевых компонентов, которые вызывают сахаромидеты Буларди, влияют на реологические, органолептические и микробиологические показатели ферментированных продуктов, и могут быть нежелательными, что следует учитывать при создании новых технологий [18, 33].

Целью данного обзора является обобщение и анализ информации о свойствах и направлениях применения сахаромидет Буларди как потенциальных пробиотиков для инновационных пищевых продуктов.

#### **Общая характеристика и таксономия *S. boulardii***

Дрожжи – это одноклеточные эукариотические микроорганизмы, принадлежащие к царству Грибы. Они широко распространены в природной среде, на растениях, в воздухе и воде, в пищевых продуктах и во многих других экологических нишах, включая нормальную микрофлору человека. Дрожжи играют важную роль во многих сложных экосистемах как часто встречающиеся ранние колонизаторы субстратов, богатых питательными веществами. Они участвуют во многих взаимодействиях с другими микроорганизмами, включая симбиоз, мутуализм, паразитизм и конкуренцию [7].

Дрожжи являются гетеротрофными организмами. Синтез аденозинтрифосфата (АТФ) обеспечивается окислением органических молекул, которые также являются источниками углерода для биосинтеза, и в конечном итоге используются в качестве энергетического промежуточного продукта практически для всех видов деятельности клетки. Дрожжи метаболизируют главным образом гексозы в виде моносахаридов (глюкоза, фруктоза, галактоза, манноза) или дисахариды (мальтоза, сахароза) в качестве основных источников углерода. Метаболизм и физиология дрожжей существенно зависят от наличия сахара и кислорода. Дрожжевое аэробное дыхание протекает как полное окисление органических веществ до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ , связанное с процессами цикла трикарбоновых кислот и фосфорилированием. В анаэробном метаболизме дрожжей, часто называемом «спиртовое брожение»,

образующийся при гликолизе пируват расщепляется на этанол и CO<sub>2</sub>. Тип энергогенерирующих процессов определяется одним из трех часто наблюдаемых эффектов – Pasteur, Crabtree или Custer, связанных с метаболизмом сахара и наличием кислорода. Знание метаболизма дрожжей необходимо для понимания процессов образования первичных и вторичных метаболитов и их влияния на здоровье человека [10, 22].

По современной классификации дрожжей сахаромицеты Буларди относятся к роду *Saccharomyces*, входящему в состав семейства *Saccharomycetaceae* порядка *Saccharomycetales*, относящемуся к классу *Saccharomycetes* отдела Аскомицеты (*Ascomycota*) царства Грибы (*Fungi*). Род *Saccharomyces* наиболее изучен среди дрожжей, принадлежащих к отряду *Ascomycota*. Многие из примерно 20 видов этого рода имеют большое биотехнологическое значение из-за промышленного применения, включающего получение этилового спирта и спиртосодержащих напитков, хлебопечение, производство витаминных и белковых добавок, синтез рекомбинантных белков и биологический контроль. Самым значительным видом, безусловно, является *S. cerevisiae* (пекарские и пивные дрожжи) из-за его экономического значения. *S. cerevisiae* используется для ежегодного производства примерно 60 миллионов тонн пива, 30 миллионов тонн вина, 800 000 тонн белка и 600 000 тонн пекарских дрожжей. Vegetативные клетки *S. cerevisiae* обычно диплоидны, но некоторые штаммы были зарегистрированы как анеуплоидные или тетраплоидные [33, 42].

За последние четыре десятилетия дрожжи, впервые идентифицированные как *Saccharomyces boulardii*, были тщательно изучены в качестве потенциальных пробиотиков. Таксономическое положение *S. boulardii* было определено с использованием анализа множественной локусной последовательности, нацеленного на домен D1 / D2 субъединицы 26S рДНК, последовательности ITS1-5.8S rDNA-ITS2 и гена митохондриального цитохрома С-оксидазы II. Каждый локус *S. boulardii* был очень похож на соответствующие локусы в *S. cerevisiae*, поэтому было предложено считать эти дрожжи их штаммом *Saccharomyces cerevisiae* Hansen CBS 5926. Однако позже было установлено, что дрожжи Буларди отличаются количеством копий генов в субтеломерных областях и ретротранспозонах. Различия наблюдались как на геномном, так и на физиологическом уровнях, особенно при споруляции. Они заключались в разнице числа хромосом и количества копий гена, способности к псевдопереключениям и выживаемости при низких уровнях рН, причем последние две особенности имеют прямое отношение к пробиотической природе *S. boulardii* [30, 49].

Тип спаривания дрожжей определяется двумя различными аллелями локусов MATa (MAT) и MATα. Предполагается, что *S. boulardii* является диплоидным и должен содержать как MATα, так и MAT– последовательности на хромосоме III в гетерозиготном локусе. При сравнении локуса *S. cerevisiae* с *S. boulardii*, были получены результаты с 99% идентичностью в хромосоме III. Пробиотические дрожжи *S. boulardii* являются гомоталлическим диплоидом, в котором оба локуса MAT присутствуют в геноме. Как известно, как гетероталлические, так и гомоталлические диплоидные штаммы образуют споры в условиях дефицита питательных веществ, но *S. boulardii* не образует спор даже после одной недели инкубации. Все белки *S. boulardii* были на 99% идентичны соответствующим белкам *S. cerevisiae*. Установлено, что *S. boulardii* выращивали на неферментируемом углеродном источнике (глицероле), чтобы определить, не влияет ли спорообразование *S. boulardii* на дыхательный путь [15, 58]. В современной микробиологии считается правильным написание названия дрожжей Буларди как варианта – *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* [49]. В то же время обозначение вида *S. boulardii*, часто с указанием коллекции иномера штамма (например, *S. boulardii* CNCM I-745) по-прежнему используется в научной литературе [30].

Клетки *S. boulardii* обычно имеют размеры 5-10 x 5-13 мкм, круглую или овальную форму, размножаются почкованием, хорошо окрашиваются анилиновыми красителями, грамположительные. Сахаромицеты Буларди растут на плотных и жидких мясopептонных средах при рН 5,4 - 5,5 и температуре 30°C, но могут размножаться при более высокой температуре (37°C), и в более широком диапазоне рН. *S. boulardii*, как и все представители рода *Saccharomyces*, на плотных средах формируют крупные гладкие выпуклые белого или кремового цвета колонии; на жидких средах дают легкое помутнение и осадок. Эти дрожжи ферментируют некоторые углеводы с образованием кислоты и газа через 24 - 72 ч инкубации при 30°C [41, 49].

#### **Механизмы действия *S. boulardii***

Глубокое понимание механизмов действия пробиотиков важно для научного осознания их потенциальных преимуществ. К этим механизмам относят регуляцию кишечного микробного гомеостаза, препятствие способности патогенов образовывать колонии и инфицировать слизистую, модуляцию местного и системного иммунных ответов, стабилизацию барьерной функции желудка и кишечника, ингибирование прокарциногенных ферментов, стимуляцию активности ферментов, облегчающих всасывание и усвоение питательных веществ [36, 48].

Как и все дрожжи, *S. boulardii* имеют природную устойчивость к антибиотикам, сульфаниламидам и другим антибактериальным препаратам. Это свойство принципиально отличает сахаромицеты Буларди от пробиотиков на основе бифидобактерий и лактобацилл, и позволяет использовать его одновременно с курсом антибиотиков [22, 41].

*S. boulardii* обладают антимикробными свойствами, которые обеспечивают защиту микрофлоры кишечника от патогенных бактерий либо путем расщепления токсина, либо путем снижения уровня цАМФ. Было показано, что *S. boulardii* препятствует образованию биопленки патогенными штаммами из-за более крупных по сравнению с бактериями клеток. Кроме того, *S. boulardii* оказывают противомикробное действие, приликая к мембране слизистой оболочки кишечника и устраняя патогены путем предотвращения их адгезии к кишечнику. В лиофилизированной форме *S. boulardii* устойчивы к действию желудочного сока и желчи и сохраняются живыми во всех отделах желудочно-кишечного тракта. После 3 дней приема в кишечном содержимом достигается стабильная концентрация данных дрожжей. В течение 1 недели после прекращения приема *S. boulardii* не определяются в кишечнике, т.е. они являются транзитными микроорганизмами и полностью выводятся из организма. Дрожжи не проникают за пределы кишечной трубки в мезентериальные лимфатические узлы и другие органы и не вызывают гистологических изменений слизистой оболочки кишечника [41, 47].

Одним из наиболее значимых и специфичных механизмов действия является способность *S. boulardii* индуцировать и стимулировать продукцию кишечных полиаминов. Такие полиамины, как спермидин и спермин, усиливают экспрессию ферментов щеточной каймы (гидролаз, протеаз и транспортных молекул). Введение *S. boulardii* приводит к увеличению выработки регуляторных цитокинов, которые играют большую роль в реализации их защитных эффектов. По-видимому, это осуществляется путем взаимодействия с дендритными клетками, которые продуцируют регуляторные цитокины или стимулируют Т-клетки с подобными свойствами. *S. boulardii* усиливает сигнальные пути, связанные с противовоспалительными реакциями благодаря регуляции выработки интерлейкинов IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-23A, фактора некроза опухоли (TNF) - $\alpha$ , IL-12 $\beta$ , интерферона- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), IL-17A в колонизированной слизистой оболочке кишечника. Так же *S. boulardii* могут эффективно индуцировать иммунный ответ, увеличивая уровни IgA и IgG и модифицировать способность лимфоцитов прикрепляться к эндотелиальным клеткам, приводя к улучшению их миграции и адгезии [3, 8, 25, 34].

Антитоксическое действие *S. boulardii* обусловлено выработкой определенных белков. Белок массой 54 кДа является серинпротеазой и ингибирует энтеротоксическую и цитотоксическую активность *C. difficile* путем протеолиза токсина A и его рецепторов. Этот белок тормозит секрецию воды и электролитов, но не влияет на клеточные повреждения, вызванные *C. difficile*. Тем не менее кишечная проницаемость для маннитола в присутствии *S. boulardii* снижается на 93 %. Белок массой 120 кДа не обладает протеолитической активностью. Он специфически препятствует развитию гиперсекреции, вызванной токсинами *Vibrio cholera*, путем снижения концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в кишечных клетках. Метаболические изменения в слизистой оболочке кишечника, вызванные холерным токсином, уменьшаются в том случае, если *S. boulardii* принимаются до воздействия холерного токсина. Белок массой 120 кДа оказывает прямое воздействие на энтероциты и затрагивает пути сигнальной трансдукции, вовлеченные в регуляцию секреции. Кроме вышеперечисленных белков, *S. boulardii* синтезируют фосфатазу, которая дефосфорилирует эндотоксины, такие как липополисахарид *E. coli* 055B5, и инактивируют их цитотоксические эффекты [8].

Подавление микроорганизмов дрожжами объясняется также конкуренцией за питательные вещества, изменением pH среды, образованием высоких концентраций этанола, секрецией антибактериальных соединений и высвобождением антимикробных соединений, таких как киллер-токсины или «микоцины». Микоцины - внеклеточные белки или гликопротеины, которые нарушают функцию клеточной мембраны у восприимчивых дрожжей, которые несут рецепторы для соединения. Их активность направлена прежде всего на дрожжи, тесно связанные с производственным штаммом, который имеет защитный фактор. Первые микоцины были идентифицированы в соединении с *S. cerevisiae* в пивоваренной промышленности. Хорошо известными механизмами киллерного токсина являются нарушение деления клеток, путем блокирования синтеза ДНК, ингибирования синтеза компонента клеточной стенки  $\beta$ -1,3-глюкана и нарушением ионного обмена [22, 37].

Отличительным качеством *S. boulardii* от большинства других пробиотических микроорганизмов (в том числе от бифидо- и лактобактерий и энтерококков) является резистентность к кислой среде желудка. Эти дрожжи не разрушаются под воздействием желудочного сока и, вводимые орально, в целостном состоянии попадают в кишечник. *S. boulardii* стимулируют ферментативную функцию кишечника, повышая активность дисахаридаз

эпителия кишечника: лактазы, сахарозо-альфа-глюкозидазы и мальтазы. Известно, что приём данных дрожжей увеличивает активность лактазы на 77 %, сахаразы на 82 %, мальтазы – на 75 % [10].

В настоящее время пробиотики, пребиотики, синбиотики и диетические волокна считаются современными и перспективными терапевтическими средствами. Актуальной является разработка функциональных продуктов, дополненных биологически активными соединениями или нутрицевтиками. Дрожжи *S. boulardii* могут рассматриваться как источник образования биоактивных веществ, таких как аминокислотная гамма-кислота и В-витамины (тиамин, рибофлавин, биотин и пиридоксин). *S. boulardii* влияют на синтез изофлавонов и фенолов, что повышает антиоксидантные свойства продуктов. Так, в некоторых работах было обнаружено, что внеклеточные фракции *S. boulardii* могут содержать полифенольные метаболиты, в т.ч. ваниловую кислоту, коричную кислоту, фенилэтиловый спирт, витамин В<sub>6</sub> и др. [10, 36, 45].

В работе [12] сравнивали хлебопекарные штаммы *S. cerevisiae* и *S. boulardii* NCYC-3264 с точки зрения их реакции на различные стрессовые состояния, антиоксидантную активность и производство терапевтически важных вторичных метаболитов. Существенной разницы в закономерностях роста этих дрожжей не установлено, но *S. boulardii* обладали большей жизнеспособностью по сравнению с *S. cerevisiae*. Кроме того, *S. boulardii* увеличили антиоксидантный потенциал субстрата в 6-10 раз по сравнению с *S. cerevisiae*, продуцируя в 70 и 20 раз больше фенолов и флавоноидов во внеклеточной фракции [12]. Сахаромицеты Буларди катализируют распад фитатов, что приводит к значительному улучшению биодоступности минералов и витаминов в пищевых продуктах растительного происхождения [9, 13, 27, 51].

Биохимические свойства и механизмы действия *S. boulardii*, в обобщенном виде представленные на рис. 2 и 3, позволяют применять их в качестве пробиотиков в медицине и пищевой промышленности.

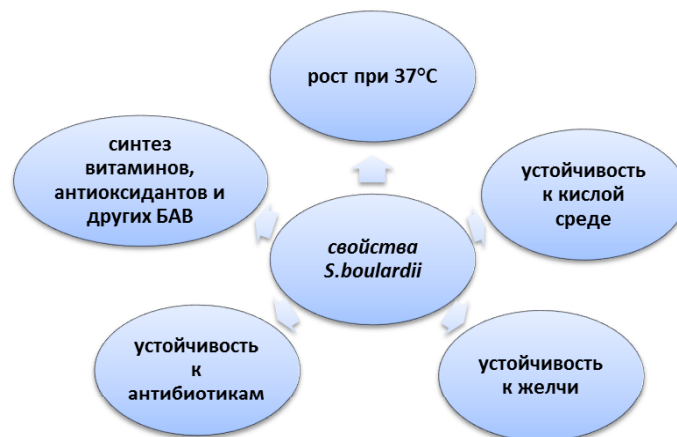


Рис. 2. Свойства дрожжей *S. boulardii* как пробиотиков

### Применение *S. boulardii* в медицине

Многочисленные плацебо-контролируемые клинические исследования показали эффективность применения *S. boulardii* для лечения диареи различного генеза с преимущественно секреторным механизмом развития, в т.ч. инфекционной, антибиотик-ассоциированной диареи и диареи путешественников. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* установлена способность *S. boulardii* подавлять развитие различных возбудителей кишечных инфекций, условно-патогенных бактерий, грибов и простейших, в т.ч. *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Shigella dysenteriae*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и др. [3, 4, 5, 7, 24, 31, 32, 40, 41, 46, 50, 59].



Рис. 3. Основные направления действия *S. boulardii* на организм человека

В плане систематизации накопленных знаний о применении *S. boulardii* в медицине особый интерес представляют данные мета-анализа результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, опубликованных в различных медицинских журналах разных стран. Так, в системном обзоре 2010 года были представлены доказательства эффективности и безопасности применения *S. boulardii* при различных заболеваниях у взрослых пациентов: в 27 из 31 рассмотренных исследований с общим числом пациентов 5029 пробиотики продемонстрировали безопасность и эффективность, статистически достоверно превышающую плацебо [40].

В работе 2014 года оценивалась эффективность *S. boulardii* при острой диарее у детей, причем мета-анализ показал, что эти дрожжи статистически достоверно сокращают длительность диареи, уменьшают частоту стула ко 2 и 3 дням заболевания, а также снижают риск сохранения диареи к 3 и 4 дням заболевания по сравнению с контрольной группой [17]. В 2015 году были обобщены данные исследований, показавших значительное улучшение первичной профилактики инфекций *Clostridium difficile*, которые представляют собой глобальную клиническую проблему и являются одной из основных причин внутрибольничных вспышек антибиотик-ассоциированной диареи [39]. В этом же году были опубликованы еще два обзора, подтвердивших эффективность применения *S. boulardii* в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей (снижение риска с 20,9% до 8,8%) и взрослых (с 17,4 до 8,2%) [56], а также для снижения риска побочных эффектов, связанных с терапией инфекции *Helicobacter pylori*, особенно диареи [55, 60].

В недавно опубликованных обзорах показано, что *S. boulardii* могут быть использованы для снижения заболеваемости диареей путешественников [38], а также в терапии стафилококковых интоксикаций, кандидозов, ротавирусной инфекции, метаболического синдрома и др. заболеваний, связанных с нарушением проницаемости кишечного эпителия [57].

#### Применение *S. boulardii* в пищевой промышленности

В настоящее время дрожжи *S. boulardii* имеют международный статус QPS (квалифицированная презумпция безопасности) и рекомендованы к намеренному добавлению к пище или корму в качестве биологического агента-пробиотика [52]. Микроорганизмы, предназначенные для таких целей, должны соответствовать определенным технологическим требованиям. Известно, что сахаромикеты окисляют и ферментируют простые сахара в  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  и этанол. Однако они также способны превращать пептиды, аминокислоты и сахара в ароматические соединения, такие как высшие спирты, органические кислоты, альдегиды, кетоны, сложные эфиры, терпены и серные лактоны. Это следует учитывать, так как пробиотики не должны оказывать отрицательного воздействия на срок годности продукта и его вкусовые свойства [2].

Молочные продукты традиционно считаются лучшими носителями пробиотиков. Дрожжи реже используются в качестве стартерных культур по сравнению с молочнокислыми бактериями. Однако, различные виды *Saccharomyces*, такие как *S. burnetii*, *S. kluyveri*, *S. byanus*, *S. rosinii*, *S. cerevisiae* и *S. boulardii*, были выделены из молочных продуктов, включая молоко, йогурт, сливки, дахи, сыр и кефир. Сахаромикеты рассматриваются как вторичная микрофлора молочных продуктов, так как они не способны сбразивать лактозу. Эти дрожжи могут развиваться только после того, как заквасочная микрофлора гидролизовала лактозу до глюкозы и галактозы, а затем ферментировала моносахара с образованием молочной кислоты, или когда пища намеренно обогащена сахарами [14].

Так как пробиотические дрожжи и бактерии имеют разные механизмы действия, можно ожидать синергетический эффект и более высокую жизнеспособность при смешивании обоих типов пробиотиков. Дрожжи могут положительно взаимодействовать с пробиотическими бактериями, повышая их выживаемость и стимулируя их рост. Это положительное взаимодействие между дрожжами и бактериями может быть связано с синтезом питательных веществ, таких как пептиды, аминокислоты и витамины. Хорошо известно, что клеточная стенка дрожжей в основном состоит из глюканов, маннанов и хитина, все эти вещества могут иметь огромное значение в явлениях совместной агрегации и когезии, которые играют важную роль в выживании пробиотических бактерий. Агрегация может включать дрожжевые маннаны в форме капсулоподобной структуры, которые могут ассоциироваться бактериями с сахарами посредством лектиноподобия. На поверхности *Lactococcus lactis* IL1403 были идентифицированы белки, которые распознают дрожжевой маннан и вовлечены в адгезию молочнокислых бактерий к дрожжам. Кроме того, при изучении взаимодействия между микроорганизмами, присутствующими в кефирных грибках, установлено, что термолабильные нековалентно-лектиноподобные поверхностные белки нескольких штаммов *Lactobacillus kefir* могут быть связующим звеном в агрегации с помощью дрожжевых клеток *S. lipolytica* CIDCA 812. Была выдвинута гипотеза о том, что комплексообразование молочнокислых микроорганизмов и дрожжей в желудке и кишечнике может оказать положительное влияние на повышение их резистентности. Так же сделано заключение о том, что белки клеточной поверхности *Lactobacillus paracasei* H9 и полисахариды в клеточных стенках *S. cerevisiae* играют важную роль в коагрегации двух штаммов и специфичности микробной адгезии к клеткам Caco-2, что способствует повышению пробиотического потенциала лактобацилл [29].

*S. boulardii* более устойчивы к низкому pH, чем другие сахаромецеты, что позволяет использовать их в производстве кисломолочных продуктов. Процессы ферментации обычно связаны с активностью нескольких ферментов, продуцируемых различными культурами, которые работают совместно или последовательно. Исследования продемонстрировали, что совместное брожение заквасочной микрофлоры и *S. boulardii* в сыром, пастеризованном или УНТ молоке благоприятно для дрожжей, повышает антиоксидантную активность продуктов, а также улучшает выживаемость пробиотических лактобацилл, по-видимому, путем стабилизации pH [45].

Такой же эффект наблюдался, когда смесь закваски и *S. boulardii* использовалась для выработки йогурта из козьего молока. Было отмечено улучшение процесса ферментации и хранения, причем конечный продукт был более стабильным, чем йогурт без дрожжей. Рекомендовано добавление *S. boulardii* после заквасочной микрофлоры, это позволило *S. boulardii* оставаться более жизнеспособными. Напротив, когда закваска и дрожжи добавлялись в козье молоко одновременно, рост дрожжей замедлялся [28].

В работе [35] показано, что при инокуляции  $10^7$ - $10^8$  КОЕ/г *S. boulardii* в йогурты из УНТ-молока количество клеток заквасочной микрофлоры не уменьшалось после хранения при 5 °C в течение 28 дней. Отмечено, что количество *S. boulardii* резко увеличилось во фруктовых йогуртах, так как они содержали более высокие количества ферментируемых сахаров, при этом бурное образование газа и этанола привели к порче продукта.

Для разработки технологии функционального лиофилизированного йогурта с пробиотиками *S. boulardii* была использована их инкапсуляция смесью альгината, инулина и слизи, экстрагированной из кактуса *Opuntia ficus-indica*. Показано, что процесс сублимационной сушки не повлиял на выживаемость *S. boulardii*, а микрокапсулирование увеличивало выживаемость *S. boulardii* в кишечнике крыс на  $1,77 \log$  КОЕ / г [53].

Добавление сахаромецет Буларди в закваску для кефира позволило несколько улучшить вкус продукта [26], однако вызывает сомнение необходимость обогащения именно этого кисломолочного напитка, так как он уже содержит несколько видов дрожжей и обладает пробиотическими свойствами [16].

Возможность применения дрожжей в сыре обусловлена их способностью использовать липиды и белки и образовывать метаболиты, отличные от тех, которые обычно производятся молочнокислой заквасочной микрофлорой. Присутствие дрожжей может увеличить срок хранения и улучшить питательную ценность сыра. Исследование жизнеспособности *S. boulardii*, добавленных к свежему сыру в свободной и инкапсулированной форме, показало, что инкапсуляция способствует повышенной выживаемости дрожжей в кислой среде, имитирующей условия желудка [61, 62].

Для приготовления мороженого в работе [44] в качестве пробиотиков использовали *L. acidophilus* NCDC 14 и/или *Saccharomyces boulardii*, в качестве пребиотиков – фруктоолигосахариды (ФОС, 3%) и концентрат сывороточных белков (КСБ, 4,6%). Ферментация смесей, содержащих 10% жира и 36% сухих веществ, проводилась после внесения заквасок в количестве 4% для каждой культуры при 37°C до разного уровня pH (4,5; 5,0; 5,5). Показано, что раздельное и совместное внесение *L. acidophilus* и *S. boulardii* не оказывает существенного влияния на

вкус мороженого из-за его высокой буферности. Добавление КСБ улучшило общую сенсорную оценку пробиотического мороженого. Более высокая скорость плавления отмечена в образцах пробиотического и синбиотического мороженого, что может объясняться различиями в точке замерзания и вязкости смесей [60]. Пробиотические культуры лучше развивались в смеси и выживали в мороженом при совместном использовании, однако в этом случае нужно учитывать наличие в этих образцах ФОС, которые также способствовали росту и сохранению жизнеспособности культур при их отдельном использовании. После хранения мороженого при температуре от  $-18^{\circ}\text{C}$  до  $-23^{\circ}\text{C}$  в течение 15 дней количество клеток *L. acidophilus* N уменьшилось на  $\Delta \lg N=1,38$ , в присутствии КСБ – на  $\Delta \lg N=1,02$ , в присутствии КСБ и ФОС – на  $\Delta \lg N=1,13$ , в присутствии ФОС и *S. boulardii* – на  $\Delta \lg N=1,12$ . Во всех образцах мороженого количество *L. acidophilus* оставалось выше рекомендуемого терапевтического минимального предела ( $10^6$  КОЕ/г). При исследовании фекалий добровольцев, употреблявших различные образцы мороженого, уже через неделю было обнаружено значимое снижение уровня pH и увеличение клеток *L. acidophilus*, особенно при использовании образцов, содержащих обе пробиотические культуры и ФОС [44].

Кроме молочной отрасли, *S. boulardii* целесообразно использовать для переработки растительного сырья. С древних времен известно, что ферментация является эффективным, легким и выгодным способом улучшить усвояемость, сохранить и продлить срок хранения пищевых продуктов.

Проведено исследование ферментации *S. boulardii* рисовых отрубей, которые дрожжи использовали в качестве первичного источника углерода, при этом синтезировали в субстрате разнообразные функциональные метаболиты и улучшали биодоступность ключевых фитореагентов, связанных эфирными связями с волокнистыми стенками клеток. Ферментированные экстракты рисовых отрубей снижали рост человеческих В-лимфом по сравнению с контролем. Результаты ферментации различались для разных сортов риса. В частности, при использовании сорта Neptun были получены повышенные концентрации феруловой кислоты [54].

Анализ углеводного состава ячменного солодового суслу, ферментированного *S. boulardii*, показал, что эти дрожжи способны синтезировать олигосахариды с пребиотическими свойствами [21].

При внесении сахаромикет буларди в соевое молоко совместно с различными молочнокислыми пробиотиками (*Lactobacillus acidophilus* B4496, *Lactobacillus bulgaricus* CFR2028, *Lactobacillus casei* B1922, *Lactobacillus plantarum* B4495 и *Lactobacillus fermentum* B4655) отмечено быстрое повышение кислотности в течении первых 24 часов ферментации. В сброженном соевом молоке наблюдалось увеличение содержания биоактивных изофлавонов, биодоступности минералов и комплекса витаминов группы В [51].

При ферментации сладкого картофеля (батата) с использованием *S. boulardii* их количество к концу процесса достигало  $8,0 \times 10^{10}$  КОЕ / г, причем ферментированный продукт отличался повышенной пищевой ценностью, особенно по содержанию белка. После сублимации продукта дрожжи сохраняли жизнеспособность длительное время (при  $4^{\circ}\text{C}$  в течение 12 месяцев) [6].

Так, овощные соки из редьки, моркови и свеклы, ферментированные *S. cerevisiae* и *S. boulardii*, богаты фенолами и обладают высокой антиоксидантной способностью, в частности, свекольный сок обладал наибольшей биологической доступностью питательных веществ и антиоксидантной активностью [13].

*S. boulardii* сохраняли свою жизнеспособность в течение 56 дней при  $4^{\circ}\text{C}$  (ожидаемый срок годности) в томатном соке [19]. Позже та же исследовательская группа исследовала ягодный сок, обогащенный *S. boulardii*, инкапсулированными в смеси альгинат-инулин-ксантановая камедь. Исследователи пришли к выводу, что инкапсуляция значительно повышала жизнеспособность клеток после ферментации и хранения по сравнению со свободными дрожжами ( $7,59 \log_{10}$  КОЕ / мл по сравнению с  $6,98 \log_{10}$  КОЕ / мл соответственно) и защищала их от воздействия условий желудочно-кишечного транзита в течение 4 недели хранения. Микрокапсулы способны поглощать из ягодного сока определенное количество антоцианов, которые, сохраняя свою естественную форму после желудочно-кишечного транзита *in vitro*, могли бы *in vivo* трансформироваться в них в другие, более простые молекулы, что благотворно влияет на микрофлору и здоровье человека [20].

Различные способы включения *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus acidophilus* в зерновые батончики не влияли на их структурное и сенсорное качество, некоторые рецептуры показали хорошую приемлемость с точки зрения их внешнего вида, текстуры, вкуса и общего восприятия потребителями. В то же время отмечено, что микроорганизмы были жизнеспособными в зерновых батончиках в течение короткого периода времени, что делает необходимым проведение дальнейших исследований, направленных на повышение стабильности этих микроорганизмов в течение срока годности продукта [2]. В этом плане представляют интерес результаты исследования выживаемости *S. boulardii*, микрокапсулированных различными материалами (желатином, концентратом



сывороточного белка, модифицированным крахмалом, мальтодекстрином, изолятом горохового белка и гуммиарабиком) и высушены распылением с использованием двух разных температур на входе (80 °С и 125 °С) [1]. Наибольший выход продукта был получен с концентратом сывороточного белка и гуммиарабиком. Выживаемость *S. boulardii* не изменялась в зависимости от материала капсул, но увеличивалась при низкой температуре сушки. Выживаемость дрожжей в тесте с имитацией желудочного сока при различных уровнях pH была более высокой в опытах с гуммиарабиком, желатином и гороховым белком, а также в опытах с микрокапсулами, полученными при более высокой температуре сушки.

К принципиально новым направлениям можно отнести использование *S. boulardii* в биологическом контроле порчи пищевых продуктов. Продемонстрирована эффективность применения *S. boulardii* (CNCM-17) для уменьшения продуцирования спор *Aspergillus parasiticus*, вызывающих порчу арахиса. Значительное снижение выделения афлатоксина было получено при совместном действии *S. boulardii* и *L. delbrueckii*, причем пробиотики оставались жизнеспособными в арахисовом зерне даже после 300 дней хранения [11]. Так же показано, что применение *S. boulardii* позволило уменьшить частоту антракнозной порчи бананов, вызываемой *Colletotrichum musae*, на 35% [23].

Основные направления применения *S. boulardii* в производстве пищевых продуктов обобщены на рис. 4.



Рис. 4. Области применения *S. boulardii* в пищевой промышленности

**Заключение.** В соответствии с современными представлениями о систематике микроорганизмов *Saccharomyces boulardii* является биовариантом *S. cerevisiae* – наиболее изученного, давно и широко применяемого вида хлебопекарных дрожжей. Сочетание общих свойств сахаромидет (устойчивости к антибиотикам, способности вызывать спиртовое брожение и синтезировать витамины группы В) и особенностей биохимии клеток *S. boulardii* (рост при 37°С, устойчивость к кислой среде и желчи, синтез антиоксидантов и других функциональных ингредиентов) обуславливает возможность их использования в качестве пробиотиков в медицине и пищевой промышленности.

Результаты многолетнего клинического применения сахаромидет Буларди свидетельствуют о безопасности этих дрожжей и эффективности их использования для предупреждения и лечения некоторых заболеваний желудочно-кишечного тракта. Благодаря комплексному антимикробному и антиоксическому действию препараты, содержащие *S. boulardii*, рекомендованы для терапии диарей различного генеза у взрослых и детей. Трофическое, иммуномодулирующее и стимулирующее пищеварение действие таких препаратов помогает преодолеть последствия антибиотикотерапии, бактериальных, протозойных, грибковых и вирусных инфекций.

Применение сахаромидет Буларди для переработки растительного сырья позволяет обогатить продукты питания важными микронутриентами, включая флавоны, фенолы, витамины группы В, повысить биодоступ-

ность антоцианы и микроэлементов. Особый интерес представляет использование сахаромецет Буларди в производстве ферментированных молочных продуктов. Это связано со способностью *S. boulardii* стабилизировать pH и кислотность молочного сырья в течение длительных периодов времени, обеспечивая тем самым идеальную среду для роста и сохранения жизнеспособности бактерий стартерных культур. Кроме того, *S. boulardii* продуцируют целый ряд вторичных метаболитов-нутрицевтиков, в т.ч. антиоксидантов, которые оказывают положительное влияние на здоровье.

К перспективным направлениям исследований можно отнести микрокапсулирование пробиотических дрожжей и применение *S. boulardii* для биоконтроля порчи пищевых продуктов. В то же время ученые подчеркивают необходимость проведения дополнительных научных исследований для понимания механизмов полезного действия пробиотических дрожжей, а также их возможного негативного влияния на органолептические показатели традиционных продуктов питания. Возможности синтетической биологии и компьютерного моделирования, интеграции экспериментальных данных о транскриптом, протеоме и метаболоме *S. boulardii* могут стать важными инструментами для прогнозирования оптимальных инженерных стратегий для создания научно обоснованных инновационных технологий пищевых продуктов и добавок с функциональными свойствами.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arslan S., Erbas M., Tontul I., Topuz A. Microencapsulation of probiotic *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* with different wall materials by spray drying / S.Arsan, M.Erbas, I.Tontul, A.Topuz // LWT - Food Sci and Technol. 2015. №63. P. 685-690.
2. Bastos G. A., Paulo E. M., Chiaradia A. C. N. Acceptability of potentially probiotic cereal bars // Braz J Food Technol. 2014. №17. P. 113-120.
3. Berni, Canani. R., Cucchiara S., Cuomo R., Pace F., Papale F. *Saccharomyces boulardii*: A summary of the evidence for gastroenterology clinical practice in adults and children / Berni, R.Canani., S.Cucchiara, R.Cuomo, F.Pace, F.Papale // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011. №15. P. 809-822.
4. Billoo A. G., Memon M. A., Khaskheli S. A., Murtaza G., Iqbal K., Shekhani M., et al. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea // World J. Gastroenterol. 2006. №12. P. 4557-4560.
5. Bravo M. V., Bunout D., Leiva L., De La Maza M. P., Barrera G., De La Maza J., et al. Effect of probiotic *Saccharomyces boulardii* on prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult outpatients with amoxicillin treatment / M. V.Bravo, D.Bunout, L.Leiva, M. P.De La Maza, G.Barrera, J.De La Maza, et al. // Med. Chil. 2008. №136. P. 981-988.
6. Campbell C., et al. Value-added probiotic development by high-solid fermentation of sweet potato with *Saccharomyces boulardii* // Food Sci Nutr. 2017 №5(3). P.633-638.
7. Can M., Besirbellioglu B.A., Avci I. Y., Beker C. M., Pahsa A. Prophylactic *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective study // Med. Sci. Monit. 2006. №12. P. 19-22.
8. Castagliuolo I., Riegler M. F., Valenick L., LaMont J. T., Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* Protease Inhibits the Effects of *Clostridium difficile* Toxins A and B in Human Colonic Mucosa // Infect Immun. 1999. №67. P. 302-307.
9. Chandrasekar-Rajendran S. C., Chamlagain B., Kariluoto S., Piironen V., Saris P. E. Biofortification of riboflavin and folate in idli batter, based on fermented, cereal and pulse, by *Lactococcus lactis* N8 and *Saccharomyces boulardii* SAA655 // J Appl Microbiol. 2017. №122. P.1663-1671.
10. Czerucka D., Piche T., Rampal P. Yeast as probiotics – *Saccharomyces boulardii* // Review article. Aliment Pharmacol Ther. 2007. №26. P.767-778.
11. Da Silva J.F.M., Peluzio J.M., Prado G., Madeira J.E.G.C., Silva M.O., De Moraes P.B., Rosa C.A., Pimenta R.S., Nicoli J.R. Use of probiotics to control aflatoxin production in peanut grains // The Scientific World Journal. 2015. №1-8.
12. Datta S., Timson D. J., Annapure U.S. Antioxidant properties and global metabolite screening of the probiotic yeast *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* // J Sci Food Agric. 2017. № 97 (9). P. 3039-3049.
13. Değirmencioğlu N., Gurbuz O., Şahan Y. The monitoring, via an In vitro digestion system, of the bioactive content of vegetable juice fermented with *Saccharomyces cerevisiae* and *Saccharomyces boulardii* // J Food Process Preserv. 2016 №40. P.798-811.
14. Diosma G., Romain D.E., Rey-Borusco M.F., Londero A., Garrote G.L. Yeasts from kefir grains: isolation, identification, and probiotic characterization // World J Microbiol Biotechnol. 2014. №30. P.43 - 53.
15. Edwards-Ingram L. et al. Genotypic and physiological characteristic of *Saccharomyces boulardii*, a probiotic strain *Saccharomyces cerevisiae* // Applied and environmental Microbiology. 2007. №73. P. 2458- 2467.
16. Farnworth E. R. Kefir - a complex probiotic // Food science and technology bulletin: functional food. 2006. №2. P. 1-18.
17. Feizizadeh S., Salehi-Abargouei A., Akbari V. Efficacy and Safety of *Saccharomyces boulardii* for Acute Diarrhea // Pediatrics. 2014. №134. P. 176-91.
18. Fleet G.H. Yeasts in foods and beverages: impact on product quality and safety // Curr Opin Biotechnol. 2007. №18. P.170-175.

19. Fratianni F., Cardinale F., Russo I., Luliano C., Cucciniello A.C., Maione M., d'Acerno A., Nazzaro F. Fermentation of tomato juice with the probiotic yeast *Saccharomyces Cerevisiae Boulardii* // Nova Science Publishers. 2013. P.143–151.
20. Fratianni F., Cardinale F., Russo I., Luliano C., Tremonte P., Coppola R., Nazzaro F. Ability of symbiotic encapsulated *Saccharomyces cerevisiae boulardii* to grow in berry juice and to survive under simulated gastrointestinal conditions // J Microencapsul. 2014. №31. P.299–305.
21. Gutierrez-Osnaya L., Román-Gutiérrez A., Gutierrez-Nava M. Evaluación del mosto de cebada para la obtención de oligosacáridos funcionales // PADI Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías. The use of probiotics in aquaculture. J Appl Microbiol. 2017. №119. P.917–935.
22. Hatoum R., Labrie S., Fliss I. Antimicrobial and probiotic properties of yeasts: From fundamental to novel applications // Front Microbiol. 2012. №3. P.1–12.
23. Heling A.L., Kuhn O.J., Stangarlin J.R., Henkemeier N.P., Coltro-Roncato S., Gonçalves E.D. Controle biológico de antracnose em pós-colheita de banana “Maçã” com *Saccharomyces* spp. // Summa Phytopathol. 2017. №43. P.49–51.
24. Htwe K., Yee K. S., Tin M., Vandenas, Y. Effect of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute watery diarrhea in myanmar children: a randomized controlled study // Am. J. Trop. Med. Hyg. 2008. №78. P. 214–216.
25. Hudson L.E., et al. Characterization of the probiotic yeast *Saccharomyces boulardii* in the healthy mucosal immune system // PLoS One. 2016. № 11 (4). doi: 10.1371/journal.pone.0153351.
26. Ivanova G., Momchilova M., Rumyan N., Atanasova A., Georgieva N. Effect of *Saccharomyces boulardii* yeasts addition on the taste and aromatic properties of kefir // Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy. 2012. №47. P.59–62.
27. Kamla-Edin et al. The role of fermentation in providing biologically active compounds for the human organism. In: Fermentation: Effects on Food Properties // CRC Press. 2012. P. 41-49.
28. Karaolis C., Botsaris G., Pantelides I., Tsaltas D. Potential application of *Saccharomyces boulardii* as a probiotic in goat's yogurt: survival and organoleptic effects // Int J Food Sci Technol. 2013. №48. P.1445–1452.
29. Katakura Y., Sano R., Hashimoto T., Ninomiya K., Shiyo S. Lactic acid bacteria display on the cell surface cytosolic proteins that recognize yeast mannan // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2010. №86. P. 319–326.
30. Khatri I., Tomar R., Ganesan K., Prasad G. S., Subramanian S. Complete genome sequence and comparative genomics of the probiotic yeast *Saccharomyces boulardii* // Sci Rep. 2017. № 7 (1). P. 371-385.
31. Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. №21. P. 583–590.
32. Kurugöl Z., Koturoglu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea // Acta Paediatr. 2005. №94. P. 44–47.
33. Lazo-Vélez M.A., Serna-Saldívar S.O., Rosales-Medina M.F., Tinoco-Alvear M., Briones-García M. Application of *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* in food processing // A review. J Appl Microbiol. 2018, № 125, P.943-951.
34. Lobato M., et al. Randomized clinical trial: Impact of oral administration of *saccharomyces boulardii* on gene expression of intestinal cytokines in patients undergoing colon // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015. №40. P.1114–1121.
35. Lourens-Hattingh A., Viljoen B.C. Growth and survival of a probiotic yeast in dairy products // Food Res Int. 2001. №34. P.791–796.
36. Lukaszewicz M. *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* – Probiotic Yeast, Probiotics // Probiotics. 2012. №17. P. 385–398.
37. Magliani W., Conti S., Travassos L. R., Polonelli L. From yeast killer toxins to antibiodies and beyond // FEMS Microbiol. Lett. 2008. № 288. P. 1–8.
38. McFarland L.V., Goh S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis // Travel Med Infect Dis. 2019. №27. P.11–19.
39. McFarland L.V. Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of *C. difficile* Infections // A Meta-analysis and Systematic Review. Antibiotics (Basel). 2015. №13. P. 160–78.
40. McFarland L. V. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients // World J. Gastroenterol. 2010. №16. P. 2202–2222.
41. McFarland L., Bernasconi P. *Saccharomyces boulardii*: a review of an innovative biotherapeutic agent // Microbial Ecology in Health and Disease. 1993. №6. P. 157– 171.
42. Mehta B.M., Kamal-Eldin A. Beneficial effects of probiotic and food borne yeasts on human health // CRC Press. 2012. №2. P. 449–473.
43. Nielsen J. Yeast Systems Biology: Model organism and Cell Factory // Biotechnol J. 2019. №. 29. doi: 10.1002/biot.201800421.
44. Pandiyan C., Annal V.R., Kumaresan G., Murugan B., Gopalakrishnamurthy T.R. Development of synbiotic ice cream incorporating *Lactobacillus acidophilus* and *Saccharomyces boulardii* // International Food Research Journal. 2012. №.19. P.1233–1239.

45. Parrella A. et al. Antioxidant properties of different milk fermented with lactic acid bacteria and yeast // *Int J Food Sci Technol*. 2012. №47. P.2493–2502.
46. Pontier Bres R. et al. Modification of the motility of Salmonella Typhimurium by probiotic yeast Saccharomyces boulardii // *Journal PloS One*. 2012. №7 (3). DOI: 10.1371/journal.pone.0033796
47. Profir A., Buruiana C, Vizireanu C. Effects of s Cerevisiae var. boulardii in gastrointestinal disorders // *Agroalimnt Proc Technol*. 2015. №21. P.148–155.
48. Puebla-Barragan S., Reid G. Forty-five-year evolution of probiotic therapy // *Microb Cell*. 2019. №1(4). P.184–196.
49. Rajkowska K. & Kunicka-Styczyńska A. Phenotypic and Genotypic Characterization of Probiotic Yeasts // *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. № 23. P.662–665.
50. Rajkowska K., Kunicka-styczyńska A., Rygala A. Probiotic activity of Saccharomyces Cerevisiae var. boulardii against human pathogens // *Food Technol Biotechnol*. 2012. №50. P.230– 236.
51. Rekha C.R., Vijayalakshmi G. Bioconversion of isoflavone glycosides to aglycones, mineral bioavailability and vitamin B complex in fermented soymilk by probiotic bacteria and yeast // *J Appl Microbiol*. 2010. №109. P.1198–1208.
52. Ricci A., at al. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 5: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2016 // *EFSA Journal*. 2017. №15. P.4366.
53. Rodriguez E. Tet al. Survival rate of Saccharomyces boulardii adapted to a functional freeze-dried yogurt: experimental study related to processing, storage and digestion by Wistar rats // *Functional Foods Health and Disease*. 2017. №7. P.98–114.
54. Ryan E. Pet al. Rice bran fermented with Saccharomyces boulardii generates novel metabolite profiles with bioactivity // *J Agric Food Chem*. 2011. №59. P.1862–1870.
55. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardiis upplementation and eradication of Helicobacter pylori infection // *Aliment Pharmacol Ther*. 2015. №41(12). P.1237–45.
56. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea // *Aliment Pharmacol Ther*. 2015. №42(7). P. 793–801.
57. Terciolo C., Dapoigny M., Andre F. Beneficial effects of Saccharomyces boulardii CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption // *Clin Exp Gastroenterol*. 2019. №11. P.67–82.
58. Van T. et al. The creation of a system for surface display Saccharomyces boulardii using a single expression vector // *Fungal genetic and biology: FG & B*. 2014. №64. P. 1–10.
59. Villarruel G., et al. Saccharomyces boulardii in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study // *Acta Paediatr*. 2007. №96. P. 538–541.
60. Yang I., et al. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Saccharomyces boulardii administration can inhibit the formation of gastric lymphoid follicles induced by Helicobacter suis infection // *World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations (WHO/FAO). FAO Food Nutr Pap, Rome*. 2017. №1. P.85.
61. Zamora-Vega, R., Martínez-Flores E., Montañez-Soto J.L., Rodiles-López J.O. Viabilidad de Saccharomyces boullardii en queso fresco bajo condiciones de acidez // *Revista Electrónica Nova Scientia*. 2012. №15. P.68–80.
62. Zamora-Vega R. et al. Effect of incorporating prebiotics in coating materials for the microencapsulation of Saccharomyces boulardii // *Int J Food Sci Nutr*. 2012. №63. P.930–935.

#### ОБ АВТОРАХ

**Рябцева Светлана Андреевна**, профессор, доктор технических наук, профессор кафедры прикладной биотехнологии, Институт живых систем, Северо-Кавказский федеральный университет, г. Ставрополь, ул. Пушкина 1, ryabtseva07@mail.ru, +79280084685.

**Ryabtseva Svetlana Andreevna**, Professor, Doctor of Technical Sciences, Professor of Applied Biotechnology Department, Life Sciences Institute, North - Caucasus Federal University, Pushkin street, 1, Stavropol, Russia, ryabtseva07@mail.ru, +79280084685.

**Сазанова Серафима Николаевна**, студентка магистратуры кафедры прикладной биотехнологии, Институт живых систем, Северо-Кавказский федеральный университет, г. Ставрополь, ул. Пушкина 1, serafima.sazanova@mail.ru, +79620243715.

**Sazanova Serafima Nikolaevna**, Master Course Student of Applied Biotechnology Department, Life Sciences Institute, North - Caucasus Federal University, Pushkin street, 1, Stavropol, Russia, serafima.sazanova@mail.ru, +79620243715.

**Дубинина Ангелина Александровна**, студент бакалавриата кафедры прикладной биотехнологии,

Институт живых систем, Северо-Кавказский федеральный университет, г. Ставрополь, ул. Пушкина 1,  
angelinadub@mail.ru, +79624119890.

**Dubinina Angelina Aleksandrovna**, Student of the Bachelor's of Applied Biotechnology Department,  
Life Sciences Institute, North - Caucasus Federal University, Pushkin street, 1, Stavropol, Russia,  
angelinadub@mail.ru,+79624119890.

Дата поступления в редакцию: 03.03.2019 г.

После рецензирования: 20.04.2019 г.

Дата принятия к публикации: 22.05.2019 г.