

УДК 579.22

ЛАКТОБАЦИЛЛЫ: ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

© 2022 г. Р. А. Юнес¹, *, Е. У. Полуэктова¹, Т. В. Белкина¹, В. Н. Даниленко¹

¹ Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

*e-mail: romanyunes@gmail.com

Поступила в редакцию 15.11.2021 г.

После доработки 20.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Индустрия пробиотиков в мире в последние годы претерпевает серьезные изменения. Меняются подходы поиска и создания пробиотиков, а также парадигмы использования в пищевой промышленности, медицине и фармацевтике. Катализатором послужила нарастающая популярность и доступность омиксных технологий, в частности метагеномных исследований микробиома человека и животных. Однако эффективность, безопасность и быстрота внедрения лекарственных препаратов на основе пробиотических штаммов в значительной степени зависят от уровня правового и технического регулирования в данной области. В обзоре обсуждаются правовые аспекты регулирования в России, Евросоюзе и США и преимущества и недостатки пробиотиков и постбиотиков. Сегодня формируется консенсус, что постбиотики имеют ряд преимуществ по сравнению с классическими живыми пробиотическими культурами. Также в обзоре уделяется внимание семейству лактобацилл, включающему самое большое количество изученных пробиотических штаммов, и по-прежнему занимающему среди пробиотиков лидирующее положение. В законодательном плане Россия нередко выдвигает опережающие предложения, это касается принятия федерального закона № 492-ФЗ о биологической безопасности, давшего определение понятию микробиоты человека и животных и сформулировавшего законодательные указания по ее сохранению. Новое направление “нутригеномика микробиома” направлено на решение этой задачи.

Ключевые слова: пробиотики, постбиотики, фармабиотики, лактобациллы, правовое регулирование

DOI: 10.31857/S0555109922050178

Бактерии, относящиеся к пробиотическим, издавна используются людьми как компоненты пищи, а с начала 20 в. — и как аналоги лекарственных средств. Их принципиальное отличие от собственно лекарств в том, что они оказывают благоприятный эффект на макроорганизм в целом, однако механизм и мишени их действия не известны. Пробиотики предназначены в основном для здоровых людей и используются как профилактическое средство. В последние годы интерес к пробиотикам постоянно растет, расширяется круг используемых микроорганизмов [1–5].

Омиксные технологии сделали возможным изучение как микробиоты в целом, так и отдельных бактерий на уровне их геномов. Было идентифицировано огромное число видов микроорганизмов, прежде всего бактерий, обитающих на поверхности и в организме человека, что заставило и фарминдустрию обратить внимание на потенциал использования препаратов на основе живых пробиотических организмов для лечения различных заболеваний [8–14]. Исследования последних лет демонстрируют огромный потенциал пробиоти-

ков. Они способны влиять на различные процессы в организме человека, в том числе повышать чувствительность к инсулину, улучшать память и когнитивные свойства, снижать проявление признаков тревожности и депрессии, снижать проявление аллергических реакций. Следует подчеркнуть, что проявление пробиотических свойств бактериями — явление штаммоспецифическое, что требует детального исследования свойств не только видов, но и конкретных штаммов.

Однако использование препаратов на основе пробиотических микроорганизмов в медицине затруднено в связи со сложностями их стандартизации и разработки соответствующих протоколов, позволяющих гарантировать сохранение полезных свойств микроорганизмами в процессе производства. Проблему осложняет и большое количество терминов (“эубиотики”, “пребиотики”, “пробиотики”, “синбиотики”, “парабиотики”, “постбиотики”) и их произвольное использование. Тем не менее, такие препараты были названы “живыми биотерапевтическими препаратами” (англ. Live Biotherapeutic Products — LBP) или “фарма-

биотиками” и были сформулированы руководства по их созданию Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США и Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранению (EDQM) [6, 7]. Постепенно формируется консенсус, что гораздо перспективнее вкладываться не в пробиотики на основе живых культур бактерий, а в постбиотики (инактивированные микробные клетки или их метаболиты), которые легче поддаются контролю и стандартизации.

Согласно государственному реестру лекарственных средств, в РФ зарегистрирован ряд препаратов, нормализующих микробиоту. Большая часть препаратов содержит бифидобактерии и лактобактерии [8]. В РФ зарегистрированные лекарственные препараты, нормализующие микробиоту, применяются преимущественно после курсов антибиотикотерапии, при аллергических заболеваниях, респираторных инфекциях и расстройствах желудочно-кишечного тракта. В данном обзоре рассматриваются вопросы правового регулирования пробиотиков, постбиотиков и фармабиотиков в России и за рубежом. Уделяется особое внимание лактобациллам как наиболее часто используемым в качестве пробиотиков бактериям.

ПРОБИОТИКИ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КАЧЕСТВЕ БАДОВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ

Термин “пробиотик” был впервые использован в 1954 г. Фердинандом Вегинем [9]. В настоящее время международная научная ассоциация пробиотиков и пребиотиков (the International Scientific Association for Probiotic and Prebiotic, ISAPP) определяет пробиотики как живые организмы, которые, при приеме в достаточном количестве, приносят пользу для здоровья хозяина [10].

Пробиотики могут использоваться как БАДы, как компоненты функциональных пищевых продуктов и как лекарственные средства, называемые “фармабиотиками” или “LBP”. Термин “фармабиотики” впервые был использован в 2002 г. Колин Хиллом во время его работы по изучению пробиотиков под руководством Фергуса Шанахана [11]. Как БАДы и лекарственные средства пробиотики используются для профилактики и лечения заболеваний ЖКТ (синдром раздраженного кишечника, желудочно-кишечные расстройства, элиминация хеликобактера, воспалительные заболевания кишечника), аллергических заболеваний, ожирения, диабета 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени, побочных эффектов рака, заболеваний нервной системы, для модуляции иммунной системы. Пробиотики способствуют поддержанию нормального состава микробиоты, укреплению кишечного барьера, подавляют рост пато-

генных бактерий, стимулируют пролиферацию и активность компонентов врожденного и адаптивного иммунитета и синтез ферментов организма хозяина, участвующих в защите от стресса [12–15].

Пробиотики действуют на макроорганизм посредством как интактных клеток, так и клеточных компонентов и отдельных метаболитов. Мишени их действия различны, они включают бактерии микробиоты, клеточные рецепторы (в том числе Toll-подобные рецепторы), компоненты систем сигнальной трансдукции, клетки кишечного эпителия и энтеральной нервной системы [16]. Было выдвинуто предположение, что пробиотики могут влиять на различные биохимические и сигнальные пути через эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК, фосфорилирование, биотинилирование, ацетилирование гистонов и РНК-интерференцию [17]. Данные механизмы вовлечены в осуществление эпигенетического контроля ответов клетки-хозяина, таким образом регулируя различные биохимические процессы, такие как иммуномодуляция, конкурентное исключение и барьерная функция эпителиальных клеток. Кроме того, эти биохимические модификации могут способствовать предотвращению различных заболеваний, таких как рак, аутоиммунные расстройства, и других.

Эффективность пробиотиков определяется не видом используемых бактерий, а конкретным штаммом, а также конкретным заболеванием, для профилактики и лечения которого используется данный пробиотик [18]. Для максимальной эффективности штаммы пробиотиков должны быть отобраны в том же географическом регионе, в котором предполагается их применение.

Широко используемые термины “пребиотик” и “синбиотик” были введены позже, в 1995 г. [19]. В настоящее время ISAPP определяет пребиотики как неживые пищевые ингредиенты, которые поддерживают здоровье хозяина за счет модуляции микробиоты [20]. Термин синбиотик обозначает смесь, содержащую живые микроорганизмы и субстрат(ы), селективно используемые микроорганизмами, которая благотворно влияет на организм хозяина [21]. Пребиотики могут быть использованы как альтернатива пробиотикам или совместно с ними, для усиления эффекта их действия в составе синбиотиков. Используется также термин “аутопробиотики”, их получают культивированием *in vitro* штаммов индивидуальной микробиоты человека с последующим использованием в качестве персонифицированных лекарств или пищевых продуктов [22].

Статус пробиотиков за рубежом. В США пробиотики могут получить статус биологически активной добавки (БАД), пищевого ингредиента или живого биологически активного продукта (LBP), являющегося лекарственным средством, в



Рис. 1. Статус пробиотиков за рубежом.

зависимости от того, предназначены они для использования здоровыми или больными людьми, соответственно (рис. 1).

Большинство пробиотиков, используемых в США как пищевой ингредиент, не проходили процесс утверждения перед выходом на рынок, так как они попадают под программу GRAS (Generally Regarded as Safe) и признаются полностью безвредными для здоровья человека. Статус GRAS получают автоматически вещества, применявшиеся исторически в составе пищевой продукции на момент до 1 января 1958 г. Международная молочная федерация (IDF) составила список организмов с задокументированной историей безопасного использования в пищевых продуктах в своем бюллетене № 377 “Инвентаризация микроорганизмов с задокументированной историей использования в пищевых продуктах” [23].

Что касается регистрации пищевых добавок в США, согласно закону о пищевых добавках (DSHEA), пищевые добавки, применяемые до 15 октября 1994 г., автоматически разрешены к производству. Совет по вопросам ответственного питания (CRN) составил список разрешенных добавок до 15 октября 1994 г. Однако в списке, к сожалению, указаны только виды пробиотиков без указания названий штаммов. Штаммы, выделенные позднее 15 октября 1994 г., нужно регистрировать как новый диетический ингредиент (NDI) [24]. Регистрация пробиотиков в США регулируется федеральным законом о продуктах питания, лекарствах и косметике (сокращенно FFDCА, FDCA или FD&C) [25].

EFSA одобрила список видов бактерий, используемых в составе пищевой продукции, для которых действует принцип квалифицированной презумпции безопасности (Qualified Presumption of Safety – QPS) [26, 27]. Данное решение основано на исследованиях, показывающих, что без-

опасность штаммов, входящих в состав пищи, в первую очередь определяется их видовой принадлежностью.

Стоит отметить, что в большинстве стран ЕС, согласно регламенту № 1924/2006, запрещено наносить на этикетке слово “пробиотик” в целях защиты прав потребителя. Причиной тому является то, что применение названия “пробиотик” на этикетке сообщает потребителю о наличии в составе продукта полезных свойств для его организма, которые далеко не всегда доказаны. Из 400 заявок о регистрации полезных свойств пробиотиков поданных в EFSA, лишь одна была поддержана. Согласно статье 13.1, йогурты, содержащие не менее 10^8 колоний-образующих единиц видов *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*, можно рекламировать как средство для улучшения усвоения лактозы [28].

Регистрация пробиотиков в качестве LBP за рубежом. В 2010 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) стало первым компетентным органом, предложившим рассмотреть статус лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы, применяемые для профилактики или лечения болезней у людей. В 2016 году FDA опубликовало руководство по созданию LBP. Согласно FDA, препарат можно отнести к категории LBP, если он содержит живые организмы, применим для профилактики и лечения конкретного заболевания или расстройства у людей и не является вакциной [29].

В 2019 г. Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранению (EDQM) опубликовал монографию, посвященную LBP, тем самым официально признав их в качестве новой категории лекарственных средств для применения на Европейском рынке [6]. Подача заявок на регистрацию препаратов в качестве

Таблица 1. Список медицинских областей применения LBP согласно Национальному институту здоровья США (NIH) [31]

Желудочно-кишечные заболевания	Антибиотик-ассоциированная диарея, инфекция <i>Clostridioides difficile</i> , запор, диарея, вызванная противораковой терапией, дивертикулярная болезнь, воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, диарея путешественника
Детские заболевания	Детские колики, некротический энтероколит, сепсис новорожденных
Стоматологические заболевания	Зубной кариес, заболевания десен
Аллергические заболевания	Аллергический ринит, астма, атопический дерматит, профилактика аллергии
Ось кишечник-мозг и связанные с ней заболевания	Тревожность и стресс, когнитивные функции, депрессия, расстройство аутистического спектра, шизофрения, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера
Другие заболевания	Воспаление слюнных желез, печеночная энцефалопатия, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочеиспускательного канала, заболевания половых путей

LBP часто обсуждается с компетентными органами, такими как EDQM и FDA, для уточнения всех требуемых исследований для конкретного препарата. Все требования к разработке и использованию препаратов на основании живых культур были подробно изложены в статье, посвященной препарату на основе штамма *Christensenella minuta* DSM 33407 для лечения ожирения и метаболического синдрома [30].

Национальный институт исследования здоровья США (NIH) сегодня разрешает применение LBP для лечения заболеваний желудочно-кишечных, аллергических, стоматологических, связанных с осью кишечник-мозг и других (см. табл. 1) [31].

Если вкратце, для регистрации нового препарата LBP требуется продемонстрировать положительный баланс пользы и риска (рис. 2). Доказательство положительного баланса пользы и риска должно быть получено на основе проведения на-

дежных и подтвержденных доклинических и клинических исследований. Соотношение польза/риск — это краеугольный камень заявки на регистрацию препарата [32]. Клинические испытания — это исследования, проводимые на людях и направленные на оценку безопасности и эффективности медицинских, хирургических или поведенческих вмешательств. Это основная и общепринятая методика, с помощью которой исследователи выясняют, является ли новое лечение в виде нового лекарства, диеты или медицинского устройства безопасным и эффективным для людей. Клинические испытания подразделяются на четыре этапа. Конечная цель клинических испытаний является протестировать новый вид лечения, найти подходящую дозировку и выявить побочные эффекты. Если в ходе первых трех фаз клинических испытаний выявляется, что лекарство или другое вмешательство безопасно и эффективно, оно может быть одобрено для постмаркетинговой IV фазы. Как правило, проведение первых трех фаз достаточно для вывода препарата/методики лечения на рынок.

На сегодняшний день зарегистрированных LBP на территории США нет. Первым таким препаратом может стать SER-109 на основе спор бактерий типа Фирмикуты (лат. Firmicutes) для лечения антибиотико-ассоциированной диареи, вызванной *C. difficile* [33]. Есть ряд других препаратов LBP на разных стадиях клинических исследований (табл. 2) [34].

Что касается регистрации LBP на территории Европейского Союза (ЕС), в соответствии с директивой N 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС “О Кодексе Сообщества о лекарственных средствах для использования человеком” лю-

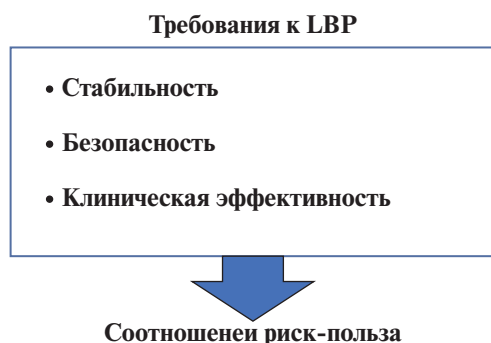
**Рис. 2.** Требования к LBP.

Таблица 2. Список LBP, которые проходят сегодня клинические исследования

Препарат	Мишень	Фаза исследования	Описание препарата
SER-109	Инфекция <i>Clostridium difficile</i>	III	SER-109 представляет собой совокупность спор бактерий, полученную из донорского стула от здоровых, проверенных доноров
VE303	Инфекция <i>Clostridium difficile</i>	II	VE303 представляет собой живой биотерапевтический продукт, содержащий 8 штаммов комменсальных бактерий человека, полученных в соответствии с требованиями GMP
Blautix (MRx1234)	Синдром раздраженного кишечника	a II	Лиофилизированный продукт запатентованного штамма бактерии <i>Blautia hydrogenotrophica</i>
LACTIN-V	Бактериальный вагиноз	II	LACTIN-V представляет собой живой биотерапевтический продукт для интравагинального введения, состоящий из штамма <i>Lactobacillus crispatus</i> CTV-05
Xla1	Ожирение и метаболический синдром	I	Xla1 представляет собой LBP, содержащий штамм бактерий <i>Christensenella minuta</i>

бой продукт, предназначенный для профилактики или лечения заболеваний, определяется как лекарственный продукт и соответственно требуется получить разрешение на продажу от компетентных органов до его коммерциализации. Однако, даже если нормативно-правовая база в области фармацевтики будет налажена на уровне ЕС, получение разрешений на продажу лекарственных средств для LBP остается очень сложной задачей. По сравнению с другими лекарственными средствами, находящимися в продаже в настоящее время на рынке, оценка безопасности LBP представляет собой реальную проблему из-за их специфики, свойственной живым организмам и сложного механизма действия. Например, сами LBP не должны попасть в кровоток как большинство лекарственных средств, нацеленных на отдаленные органы, ткани или рецепторы, а скорее оказывать свое действие посредством прямого взаимодействия с микробиотой хозяина, что косвенно приводит к отдаленным биологическим эффектам в его организме.

Для оценки безопасности LBPv недостаточно сослаться на историческое безопасное использование некоего штамма в составе пищевой продукции. В ЕС послепродажный надзор, как правило, не требуется для пищевых продуктов и пищевых добавок. Соответственно, о возможных побочных эффектах у больных людей может не сообщаться. Кроме того, в отчете 2011 г. Агентства США по исследованиям и качеству в области здравоохранения авторы заключили, что, хотя существующие клинические испытания для пробиотиков пока не выявляют повышенного риска, современная литература не может с уверенностью ответить на

вопросы о безопасности интервенционных исследований. Дело в том, что в случае лекарственных средств, данные о безопасности и токсикологии являются обязательными, что нельзя сказать о пищевых добавках.

ЕМА до сих пор не разработало требования к регистрации LBP, поскольку ЕМА до сих пор не занималась живыми микроорганизмами и трудностями, связанными с их стандартизацией. Среди требований, которые возможно будут введены для LBP, может быть подсчет с помощью проточной цитометрии живых, мертвых и активных бактерий. Такой стандарт уже был разработан и сертифицирован ISO, а также включен в Европейскую фармакопею. Поэтому есть надежда, что в ближайшие годы ЕМА продолжит разработку, оценку и улучшение существующих процедур согласования требований к LBP. В отсутствие такого формального регулирования можно ожидать появления национальных инициатив по использованию термина “пробиотик”. Согласно ISAPP, на этикетке пробиотического продукта должны быть указаны род, вид и обозначение штамма для всех штаммов, содержащихся в продукте; ингредиенты/аллергены; эффект/рекомендуемое использование; суточная доза; информация о хранении; срок хранения; название компании/контактная информация [35].

Статус пробиотиков на территории РФ. Пробиотики регулируются разными законодательными актами РФ в зависимости от того, будут ли они зарегистрированы как биологически активные пищевые добавки (БАД) или как лекарственное средство (ЛС). При этом важно понимать, что только ЛС может быть выписано врачом в каче-

стве фармакологического лечения. Пробиотики – БАДы могут быть применены для профилактики заболеваний, принимать их как лекарство запрещено ФЗ РФ “о надзоре за БАД” от 10.07.2009. Существует и третья группа препаратов, содержащих пробиотики, это продукты функционального питания, имеющие в своем составе живые пробиотические бактерии.

Регистрация пробиотиков в качества БАДов в России. Согласно Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзору) биологически активные добавки к пище (БАДы) – это природные и (или) идентичные природным биологически активные вещества, а также пробиотические микроорганизмы, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевой продукции [36]. Для того, чтобы зарегистрировать пробиотик в качестве БАДа на территории РФ, требуется провести испытание препарата, пройти экспертизу документации и оформить свидетельство о государственной регистрации. Стадия испытания направлена в первую очередь на доказательство безопасности препарата и на подтверждение соответствия заявленным в документации его свойствам. Пробиотики – БАДы регулируются также гигиеническими требованиями безопасности пищевой продукции, сформулированными в техническом регламенте Таможенного союза “О безопасности пищевой продукции” [37], что является необходимым условием для продажи продукта на территории РФ. Существуют микробиологические стандарты, которым должны соответствовать БАДы для обеспечения безопасности продукта. Данные стандарты подробно описаны в Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требованиях к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору под контролем Роспотребнадзора [37]. Конечным этапом является государственная регистрация БАДа, что подразумевает внесение препарата в единый Реестр свидетельств о государственной регистрации. Данный реестр контролируется Роспотребнадзором. Пробиотики могут быть зарегистрированы только в качестве БАДов.

Регистрация пробиотиков в качества ЛС в России. Для регистрации пробиотика в качестве ЛС необходимо, чтобы препарат соответствовал требованиям Федерального закона Российской Федерации N 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств” [38].оборот таких препаратов регулируется приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11.07.2017 г. № 403н “Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность” [39].

Сегодня ЛС на основе пробиотиков признаются как иммунобиологические препараты. Как правило, они содержат живые полезные микроорганизмы, для которых должна быть доказана их активность, например, антагонистическая активность в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий. Подобные препараты должны соответствовать фармакопейным требованиям к производству стандартного препарата и требованиям к качеству ЛС для определенной лекарственной формы [40]. При этом существует несколько фармакотерапевтических групп для ЛС на основе пробиотиков; препарат может быть отнесен к пробиотикам, эубиотикам, противодиарейным средствам или к медицинским иммунобиологическим препаратам и классифицируется в соответствии с анатомо-терапевтической химической классификацией (АТХК). ЛС на основе пробиотиков могут иметь следующие коды: сахаромикеты *Boulardii* (A07FA02), противодиарейные микроорганизмы (A07FA), лактобациллы (G01AX14), микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту (A07FA01), микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту в комбинации с другими препаратами (A07FA51). При этом нужно отметить, что понятие “эубиотик”, которым обозначают препарат, содержащий один или несколько штаммов пробиотиков, считается устаревшим [40].

С точки зрения правового регулирования, пробиотики в РФ в основном используются для лечения заболеваний гастроэнтерологического профиля и не могут быть зарегистрированы в качестве ЛС, предназначенных для лечения большинства заболеваний, упомянутых в табл. 1 и признанных НН [41]. Что касается уровня доказательности, учитывая, что БАДы и ЛС могут быть зарегистрированы без указания штамма, не существует гарантии, что штамм, входящий в состав препарата, будет всегда проявлять заявленные производителем свойства. Очевидно, необходимо более строгое правовое регулирование пробиотиков как ЛС и БАДов. Результаты анализа правового регулирования пробиотиков просуммированы в табл. 3.

Также стоит упомянуть о категории функциональных пищевых продуктов, которые содержат пребиотики, пробиотики и другие активные ингредиенты и предназначены для потребления здоровой категорией людей и направлены на предотвращение заболеваний и поддержание здорового состояния организма человека. Общие требования к пробиотикам – БАДам, ЛС, функциональным пищевым продуктам – сформулированы Федеральным законом о “Биологической безопасности в Российской Федерации” [42]. Закон был принят Государственной Думой 24.12.2020 и одобрен Советом Федерации 25.12.2020; он направлен на защиту населения от воздействия опасных биологических факторов и охрану окружающей среды, на предотвращение биологических угроз и

Таблица 3. Анализа правового регулирования пробиотиков в РФ, ЕС и США

Показатель	РФ		ЕС		США	
	БАД	ЛС	БАД	ЛС	БАД	ЛС
Регулирующий орган	Роспотребнадзор	Минздрав	EFSA	EMA	FDA	FDA
Требуется идентификация штамма, входящего в состав препарата	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да
Документы, регулирующие требования к регистрации	Гигиенические требования безопасности пищевой продукции, сформулированные в техническом регламенте Таможенного союза "О безопасности пищевой продукции" (ТР ТС 021/2011) [35]	Требования Федерального закона Российской Федерации N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств", Общая фармацевтическая статья ОФС.1.7.1.0008.15 [38]	Регламент Европейского Парламента и Совета Европейского Союза 1924/2006 от 20 декабря 2006 г. о заявлениях о пищевой ценности и полезности для здоровья (NHCR) [27]	3053E Общая монография о живых биотерапевтических продуктах (2019 г.) Директива N 2001/83/EC [6]	Федеральный закон США о продуктах питания, лекарствах и косметике (сокращенно FFDSA, FDCA или FD&C) [25]	FDA. Ранние клинические испытания живых биотерапевтических продуктов: информация о химическом составе, производстве и контроле (2012, 2016) [7, 28]
Требования к безопасности	Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору [35]	Общая фармацевтическая статья ОФС.1.7.1.0008.15 [38]	Квалифицированная презумпция безопасности (QPS) [25, 26]	Руководство по лекарственным препаратам на основе клеток человека (EMA, 2008 г.) [35]	GRAS или DSNEA [23]	FDA. Ранние клинические испытания живых биотерапевтических продуктов, информация о химическом составе, производстве и контроле (2012, 2016) [7, 28]

мониторинг рисков. Формулировка закона предполагает его комплексность. Здесь мы сосредоточимся на положениях, касающихся микробиоты человека. В статье 1 дается следующее определение микробиоты: “совокупность сообществ микроорганизмов (симбиотических, условно-патогенных и (или) патогенных), населяющих различные участки живых организмов с однородными условиями существования”. В статье 8 уточняется, что к биологическим угрозам относится “нарушение нормальной микробиоты человека, сельскохозяйственных животных и растений, приводящее к возникновению и распространению связанных с этим заболеваний”. Далее в статье 9 говорится, что “сохранение и восстановление нормальной микробиоты человека, сельскохозяйственных животных, а также редких и исчезающих видов животных и растений” относится к комплексу мер, направленных на защиту населения. Также в статье 10 упоминается “создание и производство пищевых продуктов, кормов и кормовых добавок для животных, нормализующих микробиоту” как одна из мер, направленных на борьбу с распространением инфекционных и паразитарных болезней “в целях профилактики и лечения болезней, связанных с нарушениями нормальной микробиоты человека, сельскохозяйственных животных и растений, осуществляются меры по сохранению или восстановлению нормальной микробиоты”. В пункте 7 статьи 10 настоящего закона утверждается, что для сохранения биологического разнообразия микробиоты человека, необходимо: 1) обеспечение проведения научных исследований для понимания роли микробиоты в здоровье человека; 2) разработка подходов для диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушением микробиоты; 3) использование потенциала микробиоты человека, животных и растений для разработки новых средств и биологических технологий, в том числе персонифицированных продуктов питания и лекарственных препаратов. Принятие федерального закона № 492-ФЗ “О биологической безопасности в Российской Федерации” подчеркивает важность изучения микробиоты человека и поддержания ее стабильности и позволяет надеяться, что исследования в данной области будут расширены.

ПОСТБИОТИКИ И ПАРАБИОТИКИ

Пробиотики являются живыми культурами, поэтому в отдельных случаях — у иммуноослабленных больных, у детей — могут вызывать воспалительные патологические процессы. При использовании клеток живых микроорганизмов практически невозможно установить точный суммарный механизм действия различных компонентов бактерий и невозможно точно предсказать ответ макроорганизма. Кроме того, стандартизация живых культур

достаточно сложна. Эти факты привели к идее использования постбиотиков — убитых бактерий или отдельных их метаболитов [43]. Международная научная ассоциация пробиотиков и пребиотиков (ISAPP) определила постбиотик как “препарат неживых микроорганизмов и/или их компонентов, приносящих пользу здоровью хозяина” [44].

Однако это определение не устроило многих исследователей, т.к. оно относится и к убитым бактериальным клеткам, представляющим собой конгломерат различных структур и метаболитов, и к отдельным соединениям. Было предложено термин “постбиотик” использовать для обозначения инактивированных бактериальных клеток и их компонентов, а для обозначения отдельных соединений пробиотических бактерий использовать термин “парабиотик” [45].

Постбиотики — это инактивированные микробные клетки с метаболитами или без них или клеточные компоненты (пептидогликаны, тейхоевые кислоты, поверхностные белки, внеклеточные везикулы и т.д.) с доказанной пользой для здоровья организма хозяина и безопасностью. Инактивация живых бактерий может быть достигнута различными методами: термической обработкой, обработкой химическими веществами (например, формалином), гамма- или ультрафиолетовым облучением, обработкой ультразвуком. Термическая обработка остается самым популярным методом, она включает широкий диапазон комбинаций времени и температуры для обеспечения полного подавления жизнеспособности бактерий в суспензии. Инактивация также может быть достигнута путем сочетания процесса тиндализации и замораживания клеток [46]. Инъекции, очищенные микробные метаболиты и вакцины выходят за рамки понятия постбиотиков.

Важно отметить, что постбиотики, несмотря на их нежизнеспособность, являются перспективной альтернативой пробиотикам и обладают рядом фармацевтических преимуществ [47]. Инактивированные нагреванием пробиотики доказали свою способность противодействовать адгезии различных энтеропатогенов на экспериментальной модели клеток Caco-2 [48]. Эти данные позволяют предположить, что постбиотики могут быть применены для борьбы с диарейными и пищевыми патогенами. Кроме того, инактивированные нагреванием штаммы лактобацилл и бесклеточная культуральная жидкость продемонстрировали иммуномодулирующее, антиоксидантное (способность нейтрализовать свободные радикалы) и противовоспалительное действие в экспериментальных моделях [49–53].

Парабиотики имеют преимущества перед постбиотиками: их химическая структура легко поддается идентификации, соответственно можно получить продукт с высокой степенью очистки. Также

Таблица 4. Препараты постбиотиков и парабиотиков

Препарат	Состав	Статус препарата
Хилак форте	Водный субстрат продуктов обмена веществ <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i>	Лекарственное средство
Закофальк	Инулин, масляная кислота	БАД
Бактистатин	Биологически активные метаболиты бесклеточной культуральной жидкости бактерий <i>Bacillus subtilis</i>	БАД
Актофлор-С	Комплекс аминокислот и органических кислот – аналогов метаболитов пробиотических бактерий.	БАД
Про-симбиофлор	Автолизат из клеток <i>E. coli</i> и <i>E. faecalis</i>	Лекарственное средство
Хелинорм	Инактивированные бактерии <i>Lactobacillus reuteri</i>	БАД

легче определить дозировку и срок хранения и стандартизировать производственный процесс. Симбиотические (пробиотические) штаммы микробов производят различные биоактивные молекулы, которые являются кандидатами для создания парабиотиков. К ним относятся ферменты, органические кислоты, гликопротеины, пептиды (образующиеся при гидролизе белков пищи и собственно бактериальных белков), метаболиты триптофана и желчных кислот, полиамины, секретируемые белки, экзополисахариды, аминокислоты (в том числе гамма-аминомасляная кислота), короткоцепочечные жирные кислоты, полифосфаты, витамины, антиоксиданты, бактериоцины токоферолы, каротиноиды и многие другие [54–60]. Примеры коммерческих препаратов постбиотиков и парабиотиков приведены в табл. 4.

Постбиотки и парабиотки принципиально не отличаются по своему механизму действия от живых пробиотиков. Они модулируют кишечный микробиом, иммунную систему, нервную систему а также укрепляют кишечный барьер и модулируют метаболизм. В отличие от живых пробиотиков у них отсутствуют риск бактериальной транслокации из просвета кишечника в кровь в случае пациентов с хроническими заболеваниями и ослабленным иммунитетом; возможность приобретения и передачи генов устойчивости к антибиотикам; риск потери жизнеспособности из-за лизиса клеток [61].

На сегодняшний день не существует нормативной базы в мире конкретно ни для постбиотиков в качестве БАДов и содержащих их пищевых продуктов, ни для постбиотиков в качестве лекарств. Соответственно постбиотики регулируются как любые другие вещества, в зависимости от их сферы применения. Если речь идет о пищевом продукте, то необходимы соответствующие испытания безопасности. Если речь идет о лекарстве, необходимы клинические испытания и доказательство специфической активности. Однако од-

нозначно, что постбиотики легче регистрировать, чем ЛБП. В России понятие постбиотик попадает под определение “пробиотик”; пробиотик, зарегистрированный в качестве ЛС, идентифицируется как “иммунобиологический лекарственный препарат, который содержит живые или инактивированные апатогенные микроорганизмы, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий” [40].

Учитывая сложности создания лекарств на основе живых организмов, переход к пребиотикам, постбиотикам, парабиотикам является реальной и неизбежной перспективой [62, 63].

ПРОБИОТИКИ НА ОСНОВЕ ЛАКТОБАЦИЛЛ

Лактобациллы издавна используются для получения ферментированных продуктов (ФП), по некоторым оценкам с седьмого века до нашей эры, т.е. с того времени, когда происходила экспансия оседлого образа жизни и аграрной культуры [64]. ФП привлекали наших предков как способ консервации продуктов, а иногда и ликвидации их токсичности [65, 66]. Сегодня в разных странах имеется большое разнообразие ФП, начиная от кимчи родом из Кореи, квашеной капусты из центральной Европы, чатни из Индии, натто из Японии, разных местных видов кисломолочных продуктов и т.д. Лактобациллы расцениваются как полезная пищевая добавка со времен описания болгарской палочки доктором Стаменом Григоровым [67] и исследований ее значения для здоровья и продолжительности жизни человека российским ученым И. Мечниковым [68].

В настоящее время лактобациллы широко используются для создания пробиотиков [69, 70]. Открытия последних двух десятилетий в области микробиома человека позволили перейти к более глубокому и целенаправленному изучению лактобацилл как пробиотиков, что заставило и фармацевтическую индустрию обратить внимание на потенциал

Таблица 5. Примеры живых штаммов лактобацилл, которые прошли Фазу 4 клинических исследований

Препарат	Тестируемое заболевание/исследуемая микробиота	Место проведения исследования
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Антибиотикоассоциированная диарея	Стамбул, Турция
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Инфекционное заболевание пищеварительного тракта	Сент-Луис, Миссури, США
<i>Lactobacillus acidophilus</i> Rosell-52 and <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Rosell-11	Гриппоподобное заболевание	Джакарта, Индонезия
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Антибиотикоассоциированная диарея	Варшава, Польша
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	Синдром раздраженного кишечника	Восточный Кейп, Южная Африка
<i>Lactobacillus paracasei</i> subspecies <i>paracasei</i> F19	Желудочно-кишечные симптомы	Неаполь, Италия
<i>Lactobacillus casei</i> <i>rhamnosus</i> Lcr35	Запор	Варшава, Польша
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Функциональный запор	Кастеллана-Гротте, Бари, Италия
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Микробиота кишечника, микробиота кожи, гуморальные иммунные реакции, атопический дерматит	Турку, Финляндия
<i>Lactobacillus casei</i> <i>Shirota</i>	Инфекции дыхательных путей	Антверпен, Бельгия

использования препаратов на основе живых пробиотических организмов для лечения различных заболеваний [71–77]. Омиксные технологии сделали возможным изучение как микробиоты в целом, так и отдельных бактерий на уровне их геномов. С помощью секвенирования ДНК можно определить наличие генов лекарственной устойчивости и патогенности у микробов, а также отобрать для дальнейшего исследования штаммы с полезными генами [78, 79].

Подавляющее большинство пробиотиков содержит штаммы лактобацилл. Это объясняется рядом фактов. Лактобациллы являются постоянными компонентами микробиоты человека и проявляют свойства, полезные и важные для макроорганизма [80]. Лактобациллы входят в состав многих пищевых продуктов и издавна используются для получения ферментированных продуктов [81]. 36 видов лактобацилл признаны безопасными по версии EFSA (European Food Safety Authority) и 12 видов признаны GRAS (Generally Recognised as Safe) по версии FDA, что означает, что они могут быть использованы в качестве пищевых и кормовых добавок. Кроме того, лактобациллы составляют 43% от общего числа бактериальных видов с доказанными полезными свойствами [82].

Пробиотики на основе лактобацилл оказывают противовоспалительный, иммуномодулирующий, антиоксидантный эффекты, способствуют поддержанию здоровья зубов и периодонта, снижают уровень холестерина, используются в борьбе с ожирением, раком (антипролиферативный и проапо-

птозный эффекты), диареей, психическими и нейродегенеративными заболеваниями [70, 77]. Большое количество штаммов лактобацилл прошли четвертую фазу клинических испытаний. В табл. 5 приведены примеры таких штаммов.

Лактобациллы входят в состав препаратов, зарегистрированных и как БАДы, и как лекарственные средства. Примеры препаратов приведены в табл. 6. Видовые названия лактобацилл приведены так, как они были использованы авторами цитированных статей и в названиях БАДов и ЛС – по старой номенклатуре. В 2020 г. род лактобацилл был разделен на 23 рода, при этом изменились родовые названия, но остались неизменными видовые [83].

Сегодня мы хорошо понимаем пагубное влияние антибиотиков на состояние микробиоты человека и его здоровье. В течение последнего десятилетия мировая научная общественность искала и разрабатывала альтернативные подходы и антибактериальные препараты, способные заменить антибиотики [84–86]. Классические пробиотики были в их числе. Исследования последних лет показывают, что потребление пробиотиков и постбиотиков приводит к значительному изменению композиции кишечной микробиоты на уровне видов, родов, и более крупных таксономических единиц и ее метаболической активности [87]. Однако мы зачастую ничего или очень мало знаем о

Таблица 6. Препараты на основе лактобацилл

Название	Состав препарата	Статус препарата
Отечественные препараты		
Аципол	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Лекарственное средство
Ацилакт	<i>L. acidophilus</i>	Лекарственное средство
Лактобактерин	<i>L. acidophilus</i>	Лекарственное средство
Флорин форте	<i>Bifidobacterium bifidum</i> и <i>Lactobacillus</i>	Лекарственное средство
Нормофлорин Д	<i>Lactobacillus casei</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	БАД
Гепафор	<i>B. bifidum</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i>	Лекарственное средство
Импортные препараты		
Линекс	<i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	Лекарственное средство
Линекс форте	<i>L. acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i>	Лекарственное средство
Максилак	<i>L. helveticus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>B. longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , олигофруктоза	БАД
Бак-Сет Форте	<i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. lactis</i> , <i>S. thermophiles</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>L. fermentum</i>	БАД
Нормобакт	<i>L. rhamnosus</i> и фруктоолигосахариды	БАД
РиоФлора Иммуно	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>L. lactis</i> , <i>S. thermophilus</i>	БАД
Флувир	<i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. lactis</i> , фруктоолигосахариды.	БАД

способности конкретного штамма продуцировать те или иные вещества, имеющие антиоксидантную или иммуномодулирующую активность, и механизм их действия на организм хозяина. Для большинства применяемых в качестве пробиотиков бактерий отсутствуют данные о наличии в их геномах генов лекарственной устойчивости или патогенности, об их конкретном влиянии на структуру (колонизацию) микробиоты здорового человека.

По сравнению с пробиотиками более безопасные и эффективные препараты — это постбиотики и парабиотики, бактериальные метаболиты и компоненты бактериальных клеток. Если для создания живых бактерий-пробиотиков используются штаммы, источником происхождения которых является именно человеческий организм или традиционные продукты питания (в связи с их потенциальной безопасностью для людей) [66], то при использовании постбиотиков и парабиотиков круг используемых бактерий может быть расширен. Учитывая пользу для здоровья человека ферментированных молочных продуктов козьего, коровьего, лошадиного и пчелиного происхождения, данные животные являются перспективными для поиска уникальных штаммов, обладающих антиоксидантной и нейромодулирующей активностью для последующего использования в качестве пост-

биотиков и парабиотиков для фармсубстанций и функциональных продуктов питания (рис. 3).

Пандемия COVID-19 и ее последствия, коснувшись сотен миллионов людей, требуют скорейших мер по реабилитации переболевшего населения. Современные препараты на основе лактобацилл с антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами, в том числе в качестве ингредиентов функциональных продуктов питания, крайне необходимы в этой реабилитации.

Для работы в этом направлении в России по инициативе ИОГен РАН создан междисциплинарный консорциум “Нутригеномика микробиома”. Нутригеномика — это наука, изучающая влияние биологически активных пищевых добавок на экспрессию генов человека и его здоровье, которая возникла 15–20 лет тому назад. Интенсивное исследование микробиома человека и его роли в утилизации продуктов питания сегодня позволяет обосновать понятие нутригеномика микробиома [95].

Целью консорциума является с помощью таких подходов как метагеномика, сравнительная геномика, транскриптомика, протеомика, биоинформатика и других, начать разработку фармакологических ингредиентов, полезных для конкретных групп людей, а также технологий, обес-

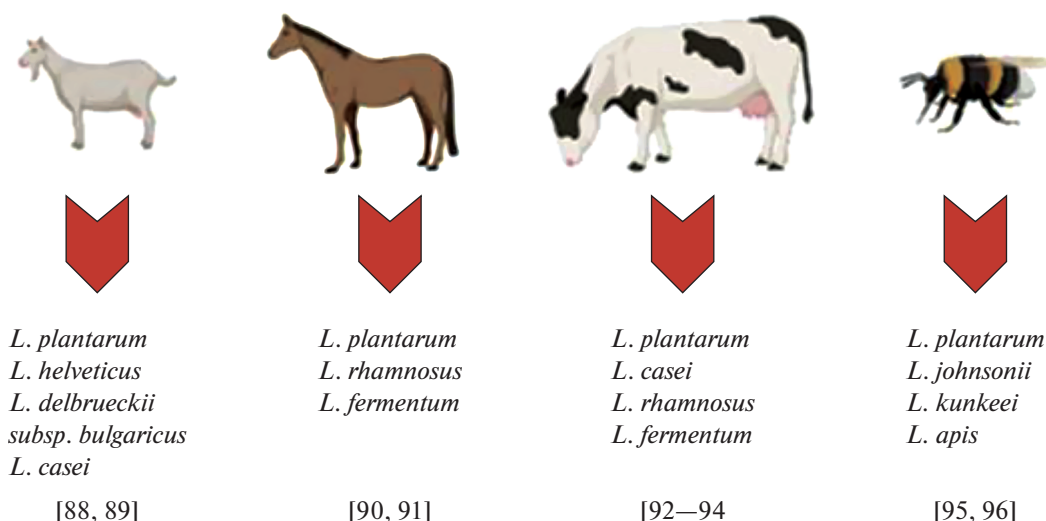


Рис. 3. Нетрадиционные и перспективные источники выделения штаммов лактобацилл для последующего использования в качестве постбиотиков и ингредиентов для фармсубстанций и функциональных продуктов питания.

печивающих их создание. Предпосылками для создания и последующего развития направления “Нутригеномика микробиома” послужили следующие результаты:

- конкретизированы биологически активные компоненты микробиоты человека как объекты исследования для создания персонализированных продуктов: пребиотики, постбиотики, аутобиотики и другие;
- продемонстрирована значительная роль постбиотиков, пребиотиков и аутобиотиков в коррекции композиции микробиоты кишечника;
- обозначены функциональные свойства компонентов микробиоты: иммуномодулирующие, антиоксидантные, нейромодулирующие;
- выявлены глобальные регуляторные гены и каскадные регуляторные системы организма человека, реагирующие на иммуномодулирующую, нейромодулирующую и антиоксидантную активность конкретных бактериальных продуктов;
- установлена сигнатура кишечной микробиоты человека при некоторых заболеваниях [78, 97].

Сегодня требуется объединить усилия участников консорциума для проведения детальных исследований в рамках конкретных задач и перевода их в плоскость практического применения.

Постковидный синдром затронул сотни миллионов людей во всем мире. Сегодня четко установлено, что у многих переболевших происходят изменения композиции микробиома кишечника [дисбиоз], коррелирующие с различными неврологическими, кардиологическими и иммунологическими заболеваниями [98–100]. Выясняется, что классические пробиотики (БАДы) являются малоэффективными в коррекции. Ставится задача разработки фармабиотиков с селективными

свойствами, способных лечить конкретные постковидные проявления. Микробиота кишечника становится не виртуальным, а конкретным органом, требующим детального изучения на основе доказательной медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Danilenko V., Devyatkin A., Marsova M., Shibilova M., Ilyasov R., Shmyrev V. // J. Inflammation Research. 2021. V. 14. P. 6349.
2. O'Toole P.W., Marchesi J.R., Hill C. // Nature microbiology. 2017. V. 2. № 5. P. 1–6.
3. Cordaillat-Simmons M., Rouanet A., Pot B. // Experimental & Molecular Medicine. 2020. V. 52. № 9. P. 1397–1406.
4. Patterson E., Cryan J.F., Fitzgerald G.F., Ross R.P., Dinan T.G., Stanton C. // Proceedings of the Nutrition Society. 2014. V. 73. № 4. P. 477–489.
5. Hill C. // Human Vaccines. 2008. V. 4. № 4. P. 271–274.
6. EDQM (European Pharmacopoeia). 3053E General monograph on Live Biotherapeutic Products published (EDQM, 2019).
7. FDA. Early Clinical Trials with Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information (FDA, 2012).
8. <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-grls>.
9. Vergin F. // Hipokrates. 1954. V. 25. P. 116–119.
10. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014. V. 11. № 8. P. 506–514.
11. Hill C. // Bioeng. Bugs. 2010. V. 1. P. 79–84.
12. Oleskin A.V., Shenderov B.A. // Probiotics Antimicrob. Proteins. 2019. V. 11. № 4. P. 1071–1085.
13. Yan F., Polk D.B. // Front. Immunol. 2020. V. 11. 1428.

14. *Stavropoulou E., Bezirtzoglou E.* // Front. Immunol. 2020. V. 11. 2192.
15. *Markowiak P., Śliżewska K.* // Nutrients. 2017. V. 9. № 9. 1021.
16. *Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A.* // Adv. Nutr. 2019. V. 10. Suppl. 1. S49–S66.
17. *Bhat M.I., Kumari A., Kapila S., Kapil, R.* // Annals of Microbiology. 2019. V. 69. № 6. P. 603–612.
18. *McFarland L.V., Evans C.T., Goldstein E.J.C.* // Front. Med. 2018. V. 5. 124.
19. *Gibson G.R., Roberfroid M.B.* // J. Nutr. 1995. V. 125. P. 1401–1412.
20. *Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E., Prescott S.L., Reimer R.A., Salminen S.J. et al.* // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017. V. 14 P. 491–502.
21. *Swanson K.S., Glenn R.G., Robert H., Raylene A.R., Gregor R., Kristin V., Karen P.S.* // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2020. V. 17. № 11. P. 687–701.
22. *Suvorov A., Karaseva A., Kotyleva M., Kondratenko Y., Lavrenova N., Korobeynikov A. et al.* // Front Microbiol. 2018. V. 9. 1869.
23. *Mogensen, G.* // Bulletin of the International Dairy Federation. 2002. V. 377. P. 1–10.
24. *Dickinson A.* // Fitoterapia. 2011. V. 82. № 1. P. 5–10.
25. *Gilsenan M.B.* // Trends in Food Science & Technology. 2011. V. 22. № 10. P. 536–542.
26. *Ricci A., Allende A., Bolton D., Chemaly M., Davies R., Fernández Escámez P.S. et al.* // EFSA J. 2018. V. 16. № 7. P. e05315.
27. *Koutsoumanis K., Allende A., Álvarez-Ordóñez A., Bolton D., Bover-Cid S., Chemaly M., Davies R., Hilbert F., Lindqvist R., Nauta M.* // EFSA J. V. 17. № 1. P. e05555.
28. *Gilsenan M.B.* // Trends in Food Science & Technology. 2011. V. 22. № 10. P. 536–542.
29. *FDA. Early Clinical Trials with Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information (FDA, 2016).*
30. *Paquet J.C., Claus S.P., Cordaillat-Simmons M., Maziher W., Rawadi G., Rinaldi L. et al.* // Frontiers in Medicine. 2021. P. 1289. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.716266>
31. *NCCIH. Probiotics: What You Need To Know.* <https://nccih.nih.gov/health/probiotics/introduction.htm> (NCCIH, 2011).
32. *FDA. Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making (FDA, 2018).*
33. *Feuerstadt P., Louie T.J., Lashner B., Wang E.E., Diao L., Bryant J.A. et al.* // New England Journal of Medicine. 2022. V. 386. № 3. P. 220–229.
34. <https://www.clinicaltrials.gov/>.
35. *Committee for Medicinal Product for Human use (CHMP). Guideline on Human Cell-Based Medicinal Products—EMA/CHMP/410869/2006 (2008).*
36. *Роспотребнадзор. Что нужно знать о биологически активных добавках к пище* https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=11900.
37. *Технический регламент Таможенного союза “О безопасности пищевой продукции” от 9 декабря 2011 года N 880 (ТР ТС 021/2011).*
38. <http://www.kremlin.ru/acts/bank/30941>.
39. <https://minzdrav.orb.ru/documents/active/7066/>
40. <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-1-0008-15-probiotiki/>.
41. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеев С.А., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В. и др.* // Российский журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30. № 2. С. 76–89.
42. <http://www.kremlin.ru/acts/bank/46353>
43. *Shenderov B.A.* // Microb. Ecol. Health. Dis. 2013. V. 24. № 1. 20399.
44. *Salminen S., Collado M.C., Endo A., Hill C., Lebee S., Quigley E.M. et al.* // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2021. V. 18. Suppl. 1. P. 1–19.
45. *Aguilar-Toalá J.E., Arioli S., Behare P., Belzer C., Berni Canani R., Chatel J.M. et al.* // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00521-6>
46. *Taverniti V., Guglielmetti S.* // Genes Nutr. 2011. V. 6. № 3. P. 261–74.
47. *Caimari A., del Bas J.M., Boqué N., Crescenti A., Puiggròs F., Chenoll E., Martorell P., Ramón D., Genovés S., Arala L.* // J. Funct. Foods. 2017. V. 38(A). P. 251–263.
48. *Singh T.P., Kaur G., Kapila S., Malik R.K.* // Front. Microbiol. 2017. V. 8. P. 486.
49. *Jang H.J., Song M.W., Lee N.K., Paik H.D.* // J. Food Sci. Technol. 2018. V. 55. № 8. P. 3174–80.
50. *Marsova M., Abilev S., Poluektova E., Danilenko V.* // World. J. Microbiol. Biotechnol. 2018. V. 34. № 2. P. 27.
51. *Rocha-Ramírez L.M., Hernández-Ochoa B., Gómez-Manzo S., Marcial-Quino J., Cárdenas-Rodríguez N., Centeno-Leija S., García-Garibay M.* // Microorganisms. 2020. V. 8. № 1. P. 79.
52. *Zendeboodi F., Khorshidian N., Mortazavian A.M., da Cruz A.G.* // Curr. Opin. Food Sci. 2020. V. 32. P. 103–123.
53. *Warda A.K., de Almeida Bettio P.H., Hueston C.M., Di Benedetto G., Clooney A.G., Hill C.* // Front. Microbiol. 2020. V. 11. P. 69.
54. *Singh A., Vishwakarma V., Singhal, B.* // Advances in Bioscience and Biotechnology. 2018. V. 9. № 04. P. 147.
55. *Teame T., Wang A., Xie M., Zhang Z., Yang Y., Ding Q., Gao C., Olsen R.E., Ran C., Zhou Z.* // Front. Nutr. 2020. V. 7. P. 570344.
56. *Ghosh S., Whitley C.S., Haribabu B., Jala V.R.* // Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. 2021. V. 11. № 5. P. 1463–1482.
57. *Novik G., Savich V.* // Microbes Infect. 2020. V. 22. № 1. P. 8–18.
58. *Averina O.V., Zorkina Y.A., Yunes R.A., Kovtun A.S., Ushakova V.M., Morozova A.Y., Kostyuk G.P., Danilenko V.N., Chekhonin V.P.* // Int. J. Mol. Sci. 2020B. V. 21. № 23. P. 9234.
59. *Averina O.V., Poluektova E.U., Marsova M.V., Danilenko V.N.* // Biomedicines. 2021. V. 9. P. 1340.

60. Rani A., Saini K.C., Bast F., Mehariya S., Bhatia S.K., Lavecchia R., Zuurro A. // *Molecules*. 2021. V. 26. № 4. P. 1142.
61. Piqué N., Berlanga M., Miñana-Galbés D. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 10. P. 2534.
62. Tsai Y.L., Lin T.L., Chang C.J., Wu T.R., Lai W.F., Lu C.C., Lai H.C. // *J. Biomed. Sci.* 2019. V. 26 № 1. P. 3.
<https://doi.org/10.1186/s12929-018-0493-631>
63. Vallianou N., Stratigou T., Christodoulatos G.S., Tsiga-lou C., Dalamaga M. // *Curr. Obes. Rep.* 2020. V. 9. P. 179–192.
64. McGovern P.E., Zhang J., Tang J., Zhang Z., Hall G.R., Moreau R.A., Nuñez A., Butrym E.D., Richards M.P., Wang C.S., Cheng G. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. V. 101. № 51. P. 17593–17598.
65. Sokari T.G., Karibo P.S. // *Food Addit. Contam.* 1992. V. 9. № 4. P. 379–384.
66. Peivasteh-Roudsari L., Pirhadi M., Karami H., Tajdar-Oranj B., Molaee-Aghaee E., Sadighara P. // *J. Food Safe & Hyg.* 2019. V. 5. № 1. P. 1–9.
67. Fisberg M., Machado R. // *Nutrition reviews*. 2015. V. 73. P. 4–7.
<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv020>
68. Mackowiak P.A. // *Frontiers in Public Health*. 2013. V. 1. P. 52.
69. Arshad F.A., Mehmood R., Hussain S., Khan M.A., Khan M.S. // *Br. J. Res.* 2018. V. 5. № 3. P. 43.
<https://doi.org/10.21767/2394-3718.100043>
70. Zhang Z., Lv J., Pan L., Zhang Y. // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2018. V. 102. № 19. P. 8135–8143.
71. Chervinets Y., Chervinets V., Shenderov B., Belyaeva E., Troshin A., Lebedev S., Danilenko V. // *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2018. V. 10. № 1. P. 22–33.
72. Lee E.S., Song E.J., Nam Y.D., Lee S.Y. // *J. Microbiol.* 2018. V. 56. № 11. P. 773–782.
73. Kim S.K., Guevarra R.B., Kim Y.T., Kwon J., Kim H., Cho J.H., Kim H.B., Lee J.H. // *J. Microbiol. Biotechnol.* 2019. V. 29. № 9. P. 1335–1340.
74. Marsova M.V., Odorskaya M.V., Novichkova M., Polyakova V., Abilev S.K., Kalinina E., Shtil A., Poluektova E.U., Danilenko V.N. // *Microorganisms*. 2020. V. 8. № 6. P. 876.
75. Yunes R.A., Poluektova E.U., Vasileva E.V., Odorskaya M.V., Marsova M.V., Kovalev G.I., Danilenko V.N. // *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2020. V. 12. № 3. P. 973–979.
76. Nezametdinova V.Z., Yunes R.A., Dukhinova M.S., Alekseeva M.G., Danilenko V.N. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 17. P. 9219.
77. Poluektova E.U., Yunes R.A., Danilenko V.N. // *Nutrients*. 2021. V. 13. № 5. P. 1591. doi.org/
<https://doi.org/10.3390/nu13051591>
78. Averina O.V., Kovtun A.S., Polyakova S.I., Savilova A.M., Rebrikov D.V., Danilenko V.N. // *J. Med. Microbiol.* 2020A. V. 69. № 4. P. 558–571.
79. Kovtun A.S., Averina O.V., Alekseeva M.G., Danilenko V.N. // *Microb. Drug Resist.* 2020. V. 26. № 11. P. 1307–1320.
80. George F., Daniel C., Thomas M., Singer E., Guilbaud A., Tessier F.J. et al. // *Front. Microbiol.* 2018. V. 9. P. 2899.
81. Bernardeau M., Guguen M., Vernoux J.P. // *FEMS Microbiol. Rev.* 2006. V. 30. № 4. P. 487–513.
82. Salvetti E., O'Toole P.W. // *Trends Food Sci. Technol.* 2017. V. 66. P. 187–194.
83. Zheng J., Wittouck S., Salvetti E., Franz C.M., Harris H., Mattarelli P., et al. // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2020. V. 70. № 4. P. 2782–2858.
84. Kamaruzzaman N.F., Tan L.P., Hamdan R.H., Chong S.S., Wong W.K., Gibson A.J., Chivu A., Pina M.D. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 11. P. 2747.
85. Vivas R., Barbosa A.A., Dolabela S.S., Jain S. // *Microb. Drug Resist.* 2019. V. 25. № 6. P. 890–908.
86. Wieërs G., Belkhir L., Enaud R., Leclercq S., Philippart de Foy J.M. et al. // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020. V. 9. P. 454. doi.org/
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00454>
87. Valles-Colomer M., Falony G., Darzi Y., Tigchelaar E.F., Wang J., Tito R.Y. et al. // *Nat. Microbiol.* 2019. V. 4. № 4. P. 623–632.
88. Barua R., Al Masud H.A., Mahmud N., Hakim M.A. // *IOSR J. Pharm. Biol. Sci.* 2015. V. 10. № 4. P. 9–15.
89. Mulyawati A.I., Jatmiko Y.D., Mustafa I., Ardyati T. // *InIOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2019. V. 230. № 1. P. 012104.
90. Kusdianawati, Mustopa A.Z., Fatimah, Budiarto B.R. // *Biodiversitas*. 2020. V. 21. P. 3225–3233.
91. Wang D., Liu W., Ren Y., De L., Zhang D., Yang Y., Bao Q., Zhang H., Menghe B. // *Korean J. for Food Science of Animal Resources*. 2016. V. 36. № 4. P. 499.
92. Alnakip M.E., Mohamed A.S., Kamal R.M., Elbadry S. // *Japanese J. Veterinary Research*. 2016. V. 64. P. 23–30.
93. Azhari A.A. // *Int. J. Dairy Sci.* 2011. V. 6. № 1. P. 66–71.
94. Audisio M.C., Torres M.J., Sabaté D.C., Ibarburen C., Apella M.C. // *Microbiol. Research*. 2011. V. 166. № 1. P. 1–13.
95. Parichehreh S., Tahmasbi G., Sarafrazi A., Imani S., Tajabadi N. // *Apidologie*. 2018. V. 49. № 3. P. 430–438.
96. Dhar D., Mohanty A. // *Virus research*. 2020. V. 285. P. 198018.
<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198018>
97. Badis A., Guetarni D., Moussa-Boudjemaa B., Henni D.E., Tornadijo M.E., Kihal M. // *Food Microbiol.* 2004. V. 21. № 3. P. 343–349.
98. Zuo T., Zhang F., Lui G.C., Yeoh Y.K., Li A.Y., Zhan H., Wan Y., Chung A.C., Cheung C.P., Chen N., Lai C.K. // *Gastroenterology*. 2020. V. 159. № 3. P. 944–955.
99. Aktas B., Aslim B. // *Turkish J. Biology*. 2021. V. 45. № 4. P. 390–403.
100. Jabczyk M., Nowak J., Hudzik B., Zubelewicz-Szko-dzińska B. // *J. Clinical Medicine*. 2021. V. 10. № 19. P. 4537.

Lactobacilli: Legal Regulation and Prospects for Creating New Generation Drugs

R. A. Yunes^{a,*}, E. U. Poluektova^a, T. V. Belkina^a, and V. N. Danilenko^a

^a *Vavilov Institute of General Genetics RAS, Moscow, Russia*

**e-mail: romanyunes@gmail.com*

In the recent years, the probiotic industry has undergone major changes worldwide. Approaches to the search and development of probiotics are changing, as well as the paradigm of use in the food industry, medicine and pharmaceuticals. The growing popularity and availability of omics technologies, in particular metagenomic studies of the human and animal microbiome, served as a catalyst to this field. However, the effectiveness, safety and speed of the introduction of drugs based on probiotic strains largely depend on the level of legal and technical regulation in this area. This review discusses the legal aspects of regulation in Russia, the European Union and the United States as well as the advantages and disadvantages of probiotics and postbiotics. Today, a consensus is emerging that postbiotics have a number of advantages over classical live probiotic cultures. The review also focuses on the Lactobacillaceae family, which includes the largest number of studied probiotic strains and still occupies a leading position among probiotics. In terms of legislation, Russia has often put forward advanced frameworks such as the adoption of federal law No. 492-FZ on biological safety, which defined the concept of human and animal microbiota and formulated legislative guidelines for its conservation. The new direction “microbiome nutrigenomics” is aimed at solving this problem.

Keywords: probiotics, postbiotics, pharmacobiotics, lactobacilli, legal regulation