

Пробиотики на российском фармацевтическом рынке

Е.И. Молохова¹, В.Н. Тарасевич¹, Д.Е. Липин²

¹ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России, Российская Федерация, 614016, Пермь, ул. Полевая, 2;

²ФГУП Московский эндокринный завод, Российская Федерация, 109052, Москва, ул. Новохохловская, 25

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Молохова Елена Игоревна – профессор, профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России. Тел.: +7 (912) 582-84-42. E-mail: profmol17@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0334-8590

Тарасевич Вера Николаевна – доцент, доцент кафедры организации, экономики и истории фармации ФГБОУ ВО Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России. Тел.: +7 (950) 443-59-47. E-mail: vera59farm@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3701-7271

Липин Даниил Евгеньевич – кандидат фармацевтических наук, начальник Управления разработки и трансфера технологий ФГУП Московского эндокринного завода. Тел.: +7 (982) 606-48-57. E-mail: lipin.d.e@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8160-1224

РЕЗЮМЕ

Введение. Включение впервые в Государственную Фармакопею (ГФ) XIII издания общей фармакопейной статьи ОФС.1.7.1.0008.15 «Пробиотики» делают актуальной систематизацию и анализ современных требований, предъявляемых к этой группе препаратов.

Цель исследования: анализ ассортимента и технологии пробиотиков, представленных на российском фармацевтическом рынке, по составу, показаниям к применению и лекарственным формам.

Материал и методы. Исследование проведено с использованием официального источника информации о регистрации лекарственных средств в Российской Федерации, ГФ XIV издания и современных обзоров препаратов пробиотиков, представленных в библиографическом списке.

Результаты. Рассмотрены основные классификации пробиотиков по количеству штаммов; по таксономическим группам микроорганизмов; по степени взаимодействия действующих веществ. Дана характеристика современным препаратам пробиотиков: комбинированным, содержащим спорообразующие бактерии и продукты метаболизма бактерий нормофлоры человека. При анализе Госреестра Российской Федерации установлено, что 62,1% ассортимента пробиотиков выпускаются отечественными производителями. О кардинальном изменении рынка пробиотиков свидетельствует появление в ассортименте аптек большого количества биологически активных добавок к пище, содержащих, как правило, поликомпонентные пробиотики в виде капсул. Выделены актуальные направления развития технологий пробиотиков.

Заключение. В результате проведенной работы установлено, что за последние годы существенно расширился ассортимент комплексных препаратов, появились такие лекарственные формы, как лиофилизат для приготовления суспензии, мазь для местного применения, саше. Среди пероральных лекарственных форм – пробиотики отечественного производства в капсулах. В качестве направлений развития технологий пробиотиков перспективным является расширение группы сорбированных пробиотиков, создание отечественных препаратов в форме капель для приема внутрь, мягких лекарственных форм и спреев для местного применения, в том числе для создания лечебно-профилактических средств в области косметологии.

Ключевые слова: пробиотики, таксономические группы, лекарственные формы, ассортимент, фармацевтический рынок.

Для цитирования: Молохова Е.И., Тарасевич В.Н., Липин Д.Е. Пробиотики на российском фармацевтическом рынке. Фармация, 2022; 71 (7): 11–17. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-07-02>

PROBIOTICS ON THE RUSSIAN PHARMACEUTICAL MARKET

E.I. Molokhova¹, V.N. Tarasevich¹, D.E. Lipin²

¹Perm State Pharmaceutical Academy, Poleyaya str., 2, Perm, 614016, Russian Federation;

²Moscow Endocrine Plant, Russian Federation, 109052, Moscow, Novokhokhlovskaya str., 25

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Molokhova Elena Igorevna – Professor, Professor of the Department of Industrial Technology of Medicines with the course of Biotechnology of the Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of Russia. Tel.: +7 (912) 582-84-42. E-mail: profmol17@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0334-8590

Tarasevich Vera Nikolaevna – Associate Professor, Associate Professor of the Department of Organization, Economics and History of Pharmacy, Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of Russia. Tel.: +7 (950) 443-59-47. E-mail: vera59farm@mail.ru. *ORCID: 0000-0003-3701-7271*

Lipin Daniil Evgenievich – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Head of the Department of Technology Development and Transfer of the Moscow Endocrine Plant FSUE. Tel.: +7 (982) 606-48-57. E-mail: lipin.d.e@gmail.com. *ORCID: 0000-0002-8160-1224*

SUMMARY

Introduction. Inclusion for the first time in the State Pharmacopoeia of the XIII edition of the general Pharmacopoeia article of the GPM.1.7.1.0008.15 "Probiotics" make the systematization and analysis of modern requirements for this group of drugs relevant.

Objective: This is an analysis of the range and technology of probiotics presented on the Russian pharmaceutical market, by composition, indications for use and dosage forms.

Material and methods. The study was conducted using the official source of information on the registration of medicines in the Russian Federation, the State Pharmacopoeia of the XIV edition and modern reviews of probiotic preparations presented in the bibliographic list.

Results. The main classifications of probiotics are considered by the number of strains; by taxonomic groups of microorganisms; by the degree of interaction of active substances. The characteristic of modern probiotic preparations is given: combined, containing spore-forming bacteria and metabolic products of human normoflora bacteria. When analyzing the State Register of the Russian Federation, it was found that 62.1% of the range of probiotics are produced by domestic manufacturers. The cardinal change in the probiotic market is evidenced by the appearance in the assortment of pharmacies of a large number of biologically active food additives containing, as a rule, multicomponent probiotics in the form of capsules. The current trends in the development of probiotic technologies are highlighted.

Conclusion. As a result of the work carried out, it was found that in recent years the range of complex preparations has significantly expanded, such dosage forms as lyophilizate for the preparation of suspension, ointment for topical use, sachets have appeared. Among the oral dosage forms are probiotics of domestic production in capsules. As directions for the development of probiotic technologies, the expansion of the group of sorbed probiotics, the creation of domestic drugs in the form of drops for oral administration, soft dosage forms and sprays for topical use, including for the creation of therapeutic and prophylactic agents in the field of cosmetology, is promising.

Key words: probiotics, taxonomic groups, dosage forms, assortment, pharmaceutical market.

For citation: Molokhova E.I., Tarasevich V.N., Lipin D.E. Probiotics on the Russian pharmaceutical market. Pharmacy, 2022; 71 (7): 11–17. <https://doi.org/10/29296/25419218-2022-07-02>

Введение

Включение впервые в Государственную Фармакопею (ГФ) XIII издания общей фармакопейной статьи ОФС.1.7.1.0008.15 «Пробиотики» делают актуальным систематизацию и анализ современных требований, предъявляемых к этой группе препаратов. Обзор по лекарственным препаратам пробиотиков, опубликованный в 2000 г., рассматривает данную группу препаратов как динамично развивающуюся. В статье выделены основные тенденции развития, включающие создание комбинированных и поликомпонентных препаратов, совершенствование технологии и стандартизации, разработку новых лекарственных форм [1, 2].

Цель настоящего обзора – анализ ассортимента и технологии пробиотиков, представленных на российском фармацевтическом рынке, по составу, показаниям к применению и лекарственным формам.

Материал и методы

Исследование проведено с использованием официального источника информации о регистрации лекарственных средств в Российской Федерации, ГФ XIV издания и современных обзоров препаратов пробиотиков, представленных в библиографическом списке.

Результаты и обсуждение

Согласно фармакопейной статье ОФС.1.7.1.0008.15, пробиотики – это иммунобиологические лекарственные препараты, которые содержат живые или инактивированные апатогенные микроорганизмы (эубиотики), обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий, а также продукты их жизнедеятельности или факторы роста для микробов нормофлоры (пребиотики) и их рациональные комбинации друг с другом (синбиотики) [3]. Согласно Федеральному закону от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», к иммунобиологическим лекарственным препаратам относятся вакцины, анатоксины, токсины, сыворотки, иммуноглобулины и аллергены. Препараты пробиотики исключены из этой группы по условиям хранения [4].

В соответствии с ОФС.1.7.1.0008.15, пробиотики для медицинского применения по составу подразделяются на:

- монокомпонентные – пробиотики, полученные на основе одного штамма живых микроорганизмов;
- поликомпонентные – пробиотики, в состав которых входят несколько штаммов микроорганизмов, принадлежащих к одному или нескольким видам или родам, дополняю-

щие или потенцирующие друг друга по ферментативным свойствам, антагонистической активности, продукции биологически активных веществ, механизму действия или другим свойствам;

- комбинированные – пробиотики, в состав которых помимо одного или нескольких видов микроорганизмов входят активные компоненты иной природы (например, лизоцим, инулин, действующие вещества лекарственных растений, витамины, микроэлементы, гормоны и др.), оказывающие терапевтическое воздействие на организм человека;
- сорбированные – пробиотики, полученные на основе одного или нескольких штаммов микроорганизмов, сорбированных на частицах активированного угля, кремния диоксида коллоидного и других сорбентах.

Учитывая, что в Российской Федерации сорбенты рассматриваются в качестве действующих веществ, целесообразно объединение сорбированных и комбинированных групп пробиотиков.

Пробиотики по таксономическим группам микроорганизмов, входящих в их состав, подразделяются на:

- бифидосодержащие – содержат один или несколько видов живых бактерий рода *Bifidobacterium*;
- лактосодержащие – содержат живые бактерии рода *Lactobacillus* одного или нескольких видов;
- колисодержащие – получены на основе одного или нескольких штаммов живых бактерий *Escherichia coli*;
- споровые – получены на основе одного или нескольких видов живых непатогенных представителей рода *Bacillus*;
- пробиотики других таксономических групп содержат живые апатогенные бактерии, принадлежащие к родам *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Propionibacterium*, *Aerococcus*, *Enterococcus*, и дрожжевые грибы – *Saccharomyces cerevisiae* и *boulardii*.

В ГФ пробиотики наиболее важных таксономических групп выделены в отдельные общие фармакопейные статьи, такие как бифидосодержащие (ОФС.1.7.1.0003.15), лактосодержащие (ОФС.1.7.1.0006.15), колисодержащие (ОФС.1.7.1.0005.15) и споровые (ОФС.1.7.1.0018.18). Кроме того, в ГФ XIV издания включены частные фармакопейные статьи: колисодержащие пробиотики – 1; бифидосодержащие – 4; лактосодержащие – 6 и впервые введены 3 частные статьи на споровые пробиотики.

Классификация по степени взаимодействия действующих веществ содержится непосредственно в определении общей фармакопейной статьи. При этом выделяются эубиотики, пребиотики и синбиотики. Термин «эубиотики», включающие препараты, содержащие живые или инактивированные апатогенные микроорганизмы, считается устаревшим. В настоящее время эта группа определяется как «пробиотики». К пребиотикам относятся вещества, являющиеся продуктами жизнедеятельности или факторами роста микробов нормофлоры. Термин «синбиотики» подразумевает сочетание микроорганизмов нормофлоры различных таксономических групп, а также метабитиков, содержащих продукты метаболизма бактерий. Представляется целесообразным дополнение данной классификации препаратами симбиотиков, содержащие рациональные комбинации пробиотиков и пребиотиков [5, 6].

В Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации препараты-пробиотики классифицируются в соответствии с анатомо-терапевтической химической классификацией (АТХ-классификация и имеют следующие коды: лактобациллы (G01AX14), противодиарейные микроорганизмы (A07FA), микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту (A07FA01), микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту, в комбинации с другими препаратами (A07FA51), сахаромидеты *Boulardii* (A07FA02). Некоторые препараты-пробиотики имеют одинаковое действующее вещество, но при этом отличаются по АТХ-классификации, так Ацилакт таблетки имеют код A07FA01 – микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту, Ацилакт лиофилизат код A07FA – противодиарейные микроорганизмы.

С целью изучения динамики изменения ассортимента препаратов-пробиотиков за период с 2000 по 2021 гг. проведен анализ фармацевтического рынка Российской Федерации с использованием данных Государственного реестра лекарственных средств РФ, в который включено 24 торговых названий и 95 лекарственных препаратов-пробиотиков в различных лекарственных формах [7]. Препараты-пробиотики, разрешенные к медицинскому применению, проанализированы по составу (табл. 1).

Анализ ассортимента пробиотиков за исследуемый период показал, что их количество возросло на 75,9%, при этом количество препаратов отечественного производства увеличилось на 52%, зарубежного производства более чем в 2 раза. Практически на прежнем уровне по абсолютному показателю остались группы монокомпонентных

и поликомпонентных пробиотиков, удельный вес которых составляет 20,8 и 21,9% соответственно. Необходимо отметить, что все классические монокомпонентные пробиотики отечественного производства (лактобактерин, бифидумбактерин, колибактерин и ацилакт).

Группа комбинированных препаратов в ассортименте составляет 9,4% [8]. Новыми представителями этой группы являются препараты Бифиформ Кидс (производитель Pfizer Consumer Manufacturing Italy S.R.L. (Италия) и Стомафлор (производитель АО «Партнер», Россия). Бифиформ Кидс выпускается в виде жевательных таблеток, которые содержат *Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus* GG), *Bifidobacterium animalis* (*Bifidobacterium* Bb-12), тиамина мононитрат и пиридоксина гидрохлорид. Препарат назначается детям от 3 лет. Препарат Стомафлор содержит бифидобактерии *B. bifidum* 1, лактобактерии *L. plantarum* 8P-A3, облепихового масла концентрат и является единственным среди пробиотиков, который выпускается в виде мазей для местного применения, оказывает репаративное и противовоспалительное действия, восстанавливая нормальную микрофлору ротовой полости.

Сорбированные пробиотики относительно новая группа, в которых в качестве сорбента используется активированный уголь. К ним относятся отечественные препараты пробиформ и бифидумбактерин форте. Попадая в кишечник, сорбированные бактерии образуют плотную локальную колонию на слизистой оболочке, что обуславливает их хорошую выживаемость и высокую ак-

тивность. Экспериментально установлено, что эффективность сорбированных пробиотиков в несколько раз выше, чем других препаратов. В связи с этим перспективно изучение возможностей иммобилизации бактерий на других сорбентах [9].

В настоящее время на фармацевтическом рынке увеличилась доля препаратов, содержащих спорообразующие бактерии [10] и продукты метаболизма бактерий нормофлоры человека [11]. Ассортимент группы спорообразующих препаратов увеличился за счет расширения форм выпуска биоспорина (таблетки и лиофилизаты в разных дозировках – производитель ФГБУ «48 ЦНИИ Минобороны России») и энтерола (порошок в пакетах для приготовления суспензии – производитель Biocodex, Франция).

Группа препаратов, содержащая продукты метаболизма бактерий нормофлоры человека, составляет 2 торговых наименования (гастрофарм и хилак форте), которые являются импортными. Кроме того, зарегистрирован новый препарат производства Германии «Про-симбиофлор», содержащий стерильный автолизат бактериальных клеток штамма *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*. В течение ряда лет проводится разработка отечественных метаболитных препаратов. На рынке зарегистрирован в качестве биологически активной добавки Актофлор-С, содержащий комплекс аминокислот и органических кислот – аналогов метаболитов пробиотических бактерий [12]. В Пермской государственной фармацевтической академии проводятся работы по разработке технологии и контроля качества экзометаболитного комплекса, полученного из культуральной жидкости бактерий штамма *Bifidobacterium bifidum* 1 методом ультрафильтрации с использованием разделительных аппаратов на основе полых волокон марки ВПУ-15ПА с НОММ 15 кДа [13].

В табл. 2 представлены таксономические группы микроорганизмов, входящие в состав препаратов-пробиотиков. Анализ показал, что основу современных препаратов составляют лактосодержащие и бифидосодержащие пробиотики [14].

Фармацевтический рынок пробиотиков представлен 7 странами (Россия, Франция, Германия, Италия, Словения, Черногория, Болгария). При этом 59 препаратов-пробиотиков (62,1%) 15 торговых

Динамика ассортимента российских и зарубежных препаратов-пробиотиков

Таблица 1

Table 1

Dynamics of the assortment of Russian and foreign probiotic drugs

Группа	Число препаратов				Общее число препаратов	
	отечественного производства		зарубежного производства			
	2000	2021	2000	2021	2000	2021
Монокомпонентные	16	19	1	–	17	19
Поликомпонентные	15	10	2	11	17	21
Комбинированные	3	7	2	2	5	9
Сорбированные	–	12	–	–	–	12
Метаболитные	–	–	3	10	3	10
Спорообразующие	5	11	7	13	12	24
Итого	39	59	15	36	54	95

Таблица 2

Ассортимент пробиотиков по таксономическим группам микроорганизмов

Table 2

Assortment of probiotics by taxonomic groups of microorganisms

Вид используемых бактерий	Наименование штамма	Наименование препаратов
Лакто-содержащие	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Ацилакт, лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь и местного применения, таблетки, капсулы, суппозитории вагинальные Аципол, капсулы Линекс, капсулы Линекс форте, капсулы Бифилакт БИЛС, капсулы, лиофилизат Хилак форте, капли для приема внутрь
	<i>Lactobacillus plantarum</i> 8P-A3	Лактобактерин, лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь и местного применения, суппозитории вагинальные Бифилакт БИЛС, капсулы, лиофилизат Стомафлор, мазь для местного применения
	<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	Гастрофарм, таблетки
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Бифиформ® Кидс, таблетки жевательные
	<i>Lactobacillus helveticus</i>	Хилак Форте, капли для приема внутрь
	<i>Lactobacillus fermentum</i>	Гепафор, капсулы
Бифидо-содержащие	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Бифидумбактерин сухой, порошок для применения внутрь и местного применения, лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь и местного применения, таблетки, суппозитории вагинальные и ректальные Бифилакт БИЛС, капсулы, лиофилизат Бифидумбактерин форте, порошок для приема внутрь, капсулы Бификол, лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь Бифилиз ВИГЭЛ, лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь Бифилиз, суппозитории вагинальные и ректальные Стомафлор, мазь для местного применения Гепафлор, капсулы Пробифор, порошок для приема внутрь, капсулы
	<i>Bifidobacterium longum</i>	Бифиформ, капсулы кишечнорастворимые
	<i>Bifidobacterium infantis</i>	Линекс, капсулы
	<i>Bifidobacterium animals</i>	Линекс форте, капсулы Бифиформ® Кидс, таблетки жевательные
Коли-содержащие	<i>Escherichia coli</i>	Бификол, лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь Колибактерин, лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь Хилак форте, капли для приема внутрь
	<i>Enterococcus faecium</i>	Про-Симбиофлор, капли для приема внутрь Хилак форте, капли для приема внутрь
Спорообразующие	<i>Bacillus subtilis</i>	Биоспорин, таблетки, лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь и местного применения Споробактерин, суспензия для приема внутрь
	<i>Bacillus cereus</i> IP 5832	Флонивин ВС, капсулы
	<i>Bacillus licheniformis</i>	Биоспорин, таблетки, лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь и местного применения
Другие таксономические группы	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Энтерол, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, капсулы

названий выпускаются отечественными производителями, 36 (37,9%) препаратов 9 торговых названий – импортного производства, из которых лидерами являются Франция (12,6%) и Германия (9,5%). Полученные данные показывают, что Россия в условиях импортозамещения и сложившейся эпидемиологической обстановкой может обеспечить население страны препаратами данной группы.

Результаты анализа препаратов-пробиотиков по формам их выпуска представлены в табл. 3.

Среди пероральных лекарственных форм, выпускаемых зарубежными производителями, лидирующее положение занимают капсулы (52,8%). Учитывая низкую устойчивость бифидобактерий в желудочном соке, фирма Pfizer Consumer Manufacturing Italy S.R.L. (Италия) выпускает препарат «Бифиформ» в кишечнорастворимых капсулах. Другой достаточно распространенной лекарственной формой пробиотиков импортного производства являются капли для приема внутрь (25%). В этой лекарственной форме зарегистрированы препараты, содержащие продукты метаболизма бактерий нормофлоры человека – симбиофлор и хилак-форте. В качестве первичной упаковки капель «Хилак-форте» используются флаконы и саше по 1,1 и 2,2 мл [15]. Преобладающей лекарственной формой препаратов пробиотиков отечественного производства является лиофилизат для приготовления суспензии (28,8%), выделенный в ГФ XIV издания в отдельную

Таблица 3

Анализ лекарственных форм российских и зарубежных препаратов-пробиотиков в динамике за период 2000 по 2021 гг.

Table 3

Analysis of dosage forms of Russian and foreign probiotic drugs in dynamics for the period 2000 to 2021

Лекарственная форма	Число препаратов				Общее число препаратов	
	отечественного производства		зарубежного производства			
	2000	2021	2000	2021	2000	2021
Капсулы	–	14	10	19	10	33
Таблетки	8	15	1	4	9	19
Капли для приема внутрь	–	–	3	9	3	9
Суппозитории (вагинальные и ректальные)	3	4	–	–	3	4
Суспензия	–	1	–	–	–	1
Мазь для местного применения	–	1	–	–	–	1
Лиофилизат для приготовления суспензии		17	–	–		17
Порошок для приема внутрь:						
в пакетах	3	7	–	4	3	11
во флаконах	15	–	–	–	15	–
в ампулах	11	–	–	–	11	–

фармакопейную статью ОФС. 1.4. 1.0031.18 «Лиофилизаты». Лекарственная форма «Порошок для приема внутрь» используется в случае выпуска препарата в дозированных порошках (саше) и характеризуется необходимой сыпучестью и однородностью. В последние десятилетия на рынке отмечается появление новых лекарственных форм пробиотиков отечественного производства, таких как вагинальные и ректальные суппозитории (ацилакт, бифидумбактерин, лактобактерин, бифилиз), мазь для местного применения (стомафлор) и суспензия (споробактерин).

Фармацевтический рынок препаратов-пробиотиков за последнее десятилетие кардинально изменился. О чем свидетельствует появление в ассортименте аптечных организаций большого количества биологически активных добавок к пище, содержащих пробиотики. Среди них можно выделить Актофлор-С, Эубикор, Синнобактин форте, Флоросан-d, Бак-сет форте, Максилак, Лактобаланс, Пробиолог и другие [16–19].

Биологически активные добавки к пище, содержащие пробиотики, как правило, являются поликомпонентными и выпускаются в виде капсул.

Заключение

Таким образом, в результате проведенной работы установлено, что за последние годы существенно расширился ассортимент комплексных препаратов, появились такие лекарственные формы, как лиофилизат для приготовления суспензии, мазь для местного применения, саше. Среди пероральных лекарственных форм – пробиотики отечественного производства в капсулах. В качестве направлений развития технологий пробиотиков перспективным является расширение группы сорбированных пробиотиков, создание отечественных препаратов в форме капель для приема внутрь, мягких лекарственных форм и спреев для местного применения, в том числе для создания лечебно-профилактических средств в области косметологии [20]. Включение в современную ГФ ряда общих и частных статей по препаратам пробиотиков несомненно способствует повышению уровня качества, эффективности и безопасности этой группы препаратов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература

1. Молохова Е.И., Тарасевич В.Н. Лекарственные препараты-пробиотики на российском фармацевтическом рынке. Фармация. 2000; 3: 55–9.
2. Гунар О.В., Сахно Н.Г., Булгакова Г.М. Применение метода Государственной фармакопеи для определения микробиологической чистоты лекарственных препаратов, содержащих живые микроорганизмы. Фармация. 2013; 8: 55–9.
3. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд., том I, ОФС.1.7.1.0008.15 «Пробиотики» [Электронное издание]. Режим доступа: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/47>. [Дата обращения: 25 мая, 2022]
4. Осипова И.Г., Евлашкина В.Ф., Сакаева И.В., Саканян Е.И. К вопросу разработки стандартов качества на иммунобиологические лекарственные средства-пробиотики. Ведомости НЦЭСМП. 2013; 3: 55–9.
5. Пробиотики и пребиотики. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. 2017; 37 [Электронное издание]. Режим доступа: <https://www.world-gastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf> [Дата обращения: 25 мая, 2022]

6. Ardatskaya M.D. Probiotics, prebiotics and metabiotics in the correction of microecological intestinal disorders. Medical advice. 2015; 13: 94–9. DOI:10.21518/2079-701X-2015-13-94-99

7. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. [Электронное издание]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/> [Дата обращения: 25 мая, 2022].

8. Бондаренко В.М., Рыбальченко О.В. Анализ профилактического и лечебного действия пробиотических препаратов с позиций новых научных технологий. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015; 2: 90–104.

9. Кареткин Б.А., Дорошенко Е.О., Ланских А.Г., Терешкова Е.А. Сорбированные пробиотики. Механизм действия М.: ТД ДеЛи, 2020; 36.

10. Койлыбаева М.К., Устенова Г.О., Батырбаева Д.Ж. Перспективы применения пробиотиков на основе бактерий рода *Bacillus*. Вестник КазНМУ. 2018; 4: 181–4.

11. Алибаева Ж.С., Мустафина К.К., Шендеров Б.А., Синица А.В., Захарченко М.М. Метабиотики: вчера, сегодня, завтра. Санкт-Петербург: Крафт, 2017: 79.

12. Несчислаев В.А., Федорова Т.В., Сорокина Ю.В., Молохова Е.И., Савина А.С. Сравнительное исследование бактериотропного действия метабитиков. Медицинский совет. 2019; 21: 154–8. DOI:10.21518/2079-701X-2019-21-154-158

13. Несчислаев В.А., Чистохина Л.П., Федорова Т.В., Шилова Е.Г., Ожегов Г.Д. Метабитные пробиотики: технологические и биологические аспекты. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2019; 2: 32.

14. Микробиота. Монография под редакцией Никоновой Е.А. и Поповой Е.Н. М.: ООО «Полиграфмастер», 2019; 255.

15. Kerry R.G., Pradhan P., Samal D. et al. Probiotics: the ultimate nutritional supplement. In: J.K. Patra, G. Das, H.-S. Shin (ed.). *Microbial Biotechnology. V.2. Application in Food and Pharmacology*. Singapore: Springer Nature Singapore Pte. Ltd. 2018; 141–52. DOI: 10.1007/978-981-70140-9_7.

16. Корниенко Е.А., Приворотский В.Ф., Григорян Т.М., Терентьева Г.В. Опыт применения препарата «Эубикор» в педиатрической практике. Ремедиум. 2015; 10 (140): 26.

17. Сугян Н.Г., Захарова И.Н. Мультипробиотик бак-сет результаты российских и зарубежных клинических исследований. Медицинский Совет. 2017; 19: 104–10. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-104-110

18. Евдокимова А.Г., Жуколенко Л.В., Иванова Т.Б., Стрюк Р.Н. Коррекция микрофлоры кишечника синбиотиком Максилак. Журнал микробиологии эпидемиологии, иммунологии. 2019; 166 (6): 62–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-62-69

19. Яблокова Е.А., Мелешкина А.В., Чебышева С.Н., Крутихина С.Б. Значение пробиотиков в педиатрической практике. Доктор.Ру. 2020; 19 (3): 29–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-29-34

20. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи. Вестник дерматологии и венерологии. 2016; 92 (3): 102–9. DOI: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-3>

References

1. Molokhova E.I., Tarasevich V.N. Lekarstvennye preparaty-probiotiki na Rossiiskom farmatsevticheskom rynke. *Farmatsiya*. 2000; 3: 55–9 (in Russian).

2. Gunar O.V., Sakhno N.G., Bulgakova G.M. Application of the method of the State Pharmacopoeia to determine the microbiological purity of medicines containing living microorganisms. *Pharmacy*. 2013; 8: 55–9 (in Russian).

3. Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIV izd. [Elektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/47>. Data obrashcheniya: 25 maya 2022 (in Russian).

4. Osipova I.G., Evlaskhina V.F., Sakaeva I.V., Sakanyan E.I. K voprosu razrabotki standartov kachestva na immunobiologicheskie lekarstvennye sredstva-probiotiki. *Vedomosti NTSEHSMP*. 2013; 3: 55–9 (in Russian).

5. Probiotiki i prebiotiki. Global'nye prakticheskie rekomendatsii Vsemirnoi Gastroenterologicheskoi Organizatsii. 2017; 37s. [Elektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-russian-2017.pdf> Data obrashcheniya: 25 maya 2022 (in Russian).

6. Ardatskaya M.D. Probiotics, prebiotics and metabiotics in the correction of microecological intestinal disorders. Medical advice. 2015; 13: 94–9. DOI:10.21518/2079-701X-2015-13-94-99

7. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv Rossiiskoi Federatsii. [Elektronnoe izdanie]. Rezhim dostupa: <https://grls.rosminzdrav.ru/> Data obrashcheniya: 25 maya 2022 (in Russian).

8. Bondarenko V.M., Rybal'chenko O.V. Analiz profilakticheskogo i lechebnogo deistviya probioticheskikh preparatov s pozitsii novykh nauchnykh tekhnologii. *Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunologii*. 2015; 2: 90–104 (in Russian).

9. Karetkin B.A., Doroshenko E.O., Lanskih A.G., Tereshkova E.A. Sorbirovannye probiotiki. *Mekhanizm deistviya M.: TD DELi*, 2020; 36 (in Russian).

10. Koiylbaeva M.K., Ustenova G.O., Batorybaeva D.ZH. Perspektivy primeneniye probiotikov na osnove bakterii roda *Bacillus*. *Vestnik KaZNMU*. 2018; 4: 181–4 (in Russian).

11. Alibaeva ZH.S., Mustafina K.K., Shenderov B.A., Sinitsa A.V., Zakharchenko M.M. *Metabiotiki: vchera, segodnya, zavtra*. Sankt-Peterburg: Kraft, 2017; 79 (in Russian).

12. Neschislyayev V.A., Fedorova T.V., Sorokina YU.V., Molokhova E.I., Savina A.S. Sravnitel'noe issledovanie bakteriotropnogo deistviya metabiotikov. *Meditsinskii sovet*. 2019; 21: 154–8. DOI:10.21518/2079-701KH-2019-21-154-158 (in Russian).

13. Neschislyayev V.A., Chistokhina L.P., Fedorova T.V., Shilova E.G., Ozhegov G.D. *Metabolitnye probiotiki: tekhnologicheskie i biologicheskie aspekty*. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2019; 2: 32 (in Russian).

14. *Mikrobiota. Monografiya pod redaktsiei Nikonovoi E.A. i Popovoi E.N. M.: ООО «Poligrafmaster»*, 2019; 255 (in Russian).

15. Kerry R.G., Pradhan P., Samal D. et al. Probiotics: the ultimate nutritional supplement. In: J.K. Patra, G. Das, H.-S. Shin (ed.). *Microbial Biotechnology. V.2. Application in Food and Pharmacology*. Singapore: Springer Nature Singapore Pte. Ltd. 2018; 141–52. DOI: 10.1007/978-981-70140-9_7.

16. Kornienko E.A., Privorotskii V.F., Grigoryan T.M., Terent'eva G.V. Opyt primeneniya preparata «EhubikoR» v pediatricheskoi praktike. *Remedium*. 2015; 10 (140): 26 (in Russian).

17. Sugyan N.G., Zakharova I.N. Mul'tiprotiotik bak-set rezul'taty rossiiskikh i zarubezhnykh klinicheskikh issledovaniy. *Meditsinskii Sovet*. 2017; 19: 104–10. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-104-110 (in Russian).

18. Evdokimova A.G., Zhukolenko L.V., Ivanova T.B., Stryuk R.N. Korrektsiya mikroflory kishhechnika sinbiotikom Maksilak. *Zhurnal mikrobiologii ehpidemiologii, immunologii*. 2019; 166 (6): 62–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-166-6-62-69 (in Russian).

19. Yablokova E.A., Meleshkina A.V., Chebysheva S.N., Krutikhina S.B. Znacheniye probiotikov v pediatricheskoi praktike. *Doktor.Ru*. 2020; 19 (3): 29–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-29-34 (in Russian).

20. Araviiskaya E.R., Sokolovskii E.V. *Mikrobiom: novaya ehra v izuchenii zdorovoi i patologicheskii izmenennoi kozhi*. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2016; 92 (3): 102–9. DOI: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-3> (in Russian).

Поступила 29 июля 2022 г.

Received 29 July 2022

Принята к публикации 19 октября 2022 г.

Accepted 19 October 2022