

КОМБІНОВАНИЙ ПРОБІОТИЧНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЖІНОК. ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА З ПОГЛЯДУ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.70.54-62>

Н.А. ЦУБАНОВА

д. фарм. н., професор кафедри фармації Львівської медичної академії ім. А. Крупинського, м. Львів
ORCID 0000-0002-9122-8291

Е.С. ДЕМБІЦЬКА

асистент кафедри фармації Львівської медичної академії ім. А. Крупинського, м. Львів
ORCID 0000-0002-2520-5446

Г.Б. ГАЛЕВИЧ

асистент кафедри фармації Львівської медичної академії ім. А. Крупинського, м. Львів
ORCID 0009-0008-8642-7748

Контакти:

Цубанова Наталя Анатоліївна
доктор фармацевтичних наук,
професор кафедри фармації
Львівської медичної академії
ім. А. Крупинського,
м. Львів, Україна
Тел. 050-538-14-45
tsubanova19@gmail.com

ВСТУП

Застосування пробіотичних лікарських засобів у пацієнтів із різними діагнозами, різних вікових груп (від недоношених новонароджених дітей до осіб похилого та старечого віку) за останні десятиріччя значно зросло, докорінно змінилися підходи до дозування й вимоги до пробіотичних штамів. Вищезазначені зміни відбулися через чималий інтерес медичної спільноти до цієї групи препаратів, а масштабне збільшення кількості клінічних досліджень дозволяє сьогодні сформулювати основні критерії ефективності та безпеки застосування пробіотичних засобів саме в аспекті доказової медицини [1–12].

Перші пробіотики («pro bios» – для життя) були відкриті видатними вченими Луї Пастером та І.І. Мечниковим на початку минулого сторіччя й визначались як «живі мікроорганізми, які в разі введення в адекватних кількостях приносять користь здоров'ю господаря» [13].

Ставлення до пробіотичних ліків як до засобів, що впливають виключно на шлунково-кишковий тракт (поліпшують травлення, усувають дисбіотичні явища в кишечнику) тривало досить довго, майже 100 років, відповідно й пробіотики містилися у своєму складі переважно *Lactobacillus acidophilus* та/або *Bifidobacterium bifidum* [13].

Проривом у медицині стало поняття про біоплівки – бактеріальні спільноти, існування яких пояснює ефективність застосування пероральних пробіотиків при вагінальних дисбіозах у жінок [14].

Ще одним вирішальним питанням став принципово новий підхід до дозування пробіотиків. Доза 10–20 млн колонієутворювальних одиниць (КУО) корисних бактерій, що була у пробіотичних препаратах перші 50–70 років їх застосування, сьогодні визнана неефективною. Для досягнення терапевтичного ефекту відновлення мікробіоти і/або за профілактичного введення з метою запобігання розвитку дисбіозів, наприклад, при проходженні курсу антибіотикотерапії, вміст бактерій у пробіотику повинен бути не менше ніж 1 млрд КУО [15–17].

Вищезазначені аспекти доказової медицини відразу суттєво зменшили кількість пробіотичних препаратів, що відповідають цьому

критерію й ефективність яких підтверджена клінічними дослідженнями високого ступеня доказовості (1A), тобто лікарські пробіотичні засоби повинні бути ефективними та безпечними для застосування.

Мета огляду: аналіз доступних клінічних досліджень для виявлення штамів корисних бактерій, їх дозування, можливих комбінацій з метою вибору оптимального складу пробіотичного засобу для лікування дисбіозів, зокрема вагінальних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети використовувалися сучасні методи, рекомендовані для теоретичних аналітичних досліджень:

- метод аналізу – метод наукового дослідження шляхом розкладання предмета на складові;
- метод синтезу – поєднання отриманих під час аналізу частин у ціле;
- метод індукції – висновок стосовно класу загалом робиться на підставі знання про частину предметів, що аналізуються.

Виконано пошук джерел в електронних бібліографічних базах даних, зокрема PubMed, CENTRAL, MEDLINE, Embase та CINAHL. Проаналізовано 58 наукових публікацій. Критеріями включення клінічних досліджень до аналізу були наступні ключові слова: пробіотики, оптимальне дозування, оптимальний склад, дисбіози, *Lactobacillus acidophilus*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*.

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Вагінальну мікробіоту, за даними Z. Sun та співавт. (2023) [18], можна розділити на п'ять основних типів, перші чотири з яких в основному складаються з:

- *Lactobacillus crispatus*;
- *L. gasseri*;
- *L. iners*;
- *L. jensenii*.

П'ятий тип вагінальної мікробіоти, зустрічається достатньо рідко, він відносно специфічний, із низькою часткою лактобацил і чималим вмістом суто анаеробних бактерій.

Саме різні штами *Lactobacillus* є найпоширенішими мікроорганізмами, виділеними з піхви здорових жінок, і охоплюють

L. acidophilus, *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*. Саме ці вагінальні лактобацили можна використовувати для запобігання інвазії патогенів, терапії дисбіозів, зокрема кандидозів [19].

Застосування пробіотичних препаратів при дисбіозах, що пов'язані з репродуктивною системою жінки, є кариною постійного прогресу завдяки щораз більшому інтересу клініцистів і суттєвому збільшенню числа жінок, які страждають від розладів мікробіоти репродуктивних органів.

Дисбаланс мікробіоти може спостерігатися в природних місцях колонізації корисних бактерій, пов'язаних із репродуктивним здоров'ям жінки.

Наразі за даними А. López-Moreno та колег (2021) [20] виділяють такі варіанти дисбіозу в жінок:

- вагінальний;
- цервіко-вагінальний;
- ендометріальний;
- дисбіоз, пов'язаний із вагітністю.

Пероральне та вагінальне введення пробіотиків постійно обговорюється щодо клінічної ефективності, тож насамперед слід з'ясувати, чи є клінічно доцільним призначення пероральних пробіотичних засобів жінкам із метою лікування вагінальних дисбіозів.

У метааналізі G. Cooke і співавт. (2022) [21] проаналізовано 23 рандомізованих контрольованих дослідження за участю 2212 жінок віком від 17 до 67 років із діагнозом рецидивного вульвовагінального кандидозу. Це захворювання вражає до 5% жінок, тому важливо було не лише з'ясувати ефективність і безпеку фармакологічного лікування, але і оцінити його переваги порівняно з іншими варіантами лікування. У цей метааналіз були включені як рандомізовані контрольовані дослідження, що вивчали монотерапію *Candida albicans* протигрибковими лікарськими засобами, так і їх комбінації з пробіотичними препаратами, які застосовували перорально або у топічних лікарських формах (вагінальні таблетки із *Lactobacillus*). Автори дослідження встановили, що топічні пробіотичні лікарські засоби не мали переваг перед пероральним застосуванням пробіотиків.

Як зазначають М. Mizgier та колеги (2020) [22], під час використання пероральних пробіотиків у пацієнок із вульвовагінальним дисбіозом відбувається також нормалізація кишкової мікробіоти. Тоді як за умов призначення топічних пробіотичних засобів (вагінальні таблетки, супозиторії) спостерігається покращення вагінальної мікрофлори, що пояснюється особливостями фармакокінетики вагінальних лікарських форм.

Обираючи пробіотичний засіб з метою корекції вульвовагінальних дисбіозів, обов'язково слід враховувати склад бактерій, які є запорукою вагінального здоров'я.

За даними W.Y. Chee та співавт. (2020) [23], піхва колонізована різними мікроорганізмами, що складають нормальну мікробіоту та мікобіоту, але провідними є лактобацили, до яких належать *L. acidophilus*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*, *L. iners*. Ці вагінальні лактобацили необхідні

для запобігання вторгненню патогенів або утримання їхньої популяції під контролем. Дисбіотичне порушення вагінальної екосистеми сприяє надмірному росту патогенів, що спричиняє ускладнені вагінальні інфекції, такі як бактеріальний вагіноз, інфекції, що передаються статевим шляхом, вульвовагінальний кандидоз та ін.

До чинників, що обумовлюють схильність до розвитку вульвовагінальних дисбіозів у жінок зі значною зміною мікробної спільноти належать: менструації, вагітність, статеве життя (зміна партнера), неконтрольоване використання антибіотиків/курс антибіотикотерапії; вагінальні спринцювання та ін.

Саме склад вагінальної мікробіоти відіграє важливу роль у визначенні здоров'я піхви. Лактобактерії мають клінічно доказовий статус «загалом визнані безпечними» (generally regarded as safe (GRAS)), і через це широко використовуються як ефективний спосіб лікування дисбіозів із наявністю вагінальних патогенів, а також для профілактики хронічних вагінітів і відновлення вагінальної екосистеми [24].

Враховуючи результати найновіших клінічних досліджень N. Kalia (2020), A. Machado (2022), P.R. Bennett (2020), J. van de Wijgert (2020), M.A. Venneri (2022) [25–29], можна підсумувати, що ефективним для лікування й профілактики дисбіотичних розладів деяких репродуктивних органів у жінок є пероральне застосування наступних лактобактерій: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*. Слід зазначити, що для досягнення клінічного ефекту кількість КУО повинна бути не менше ніж 1 млрд для кожної бактерії.

Доцільно з'ясувати ефективність та безпеку кожної із вищенаведених лактобактерій із погляду доказової медицини.

Lactobacillus crispatus

Десятиліття клінічних досліджень показали, що в здоровій цервіко-вагінальній мікробіоті жінок *L. crispatus* належить до поширених та корисних лактобактерій, є продуцентом великої кількості молочної кислоти, потужного бактерицидного віруциду та імуномодулятора широкого спектра дії. За даними J.P. Lepargneur (2016) [30], саме введення *L. crispatus* має найпотужніший потенціал для оптимізації та відновлення вагінальної екосистеми, а її наявність є біомаркером здоров'я вагінального тракту.

У дослідженні P. Nardini (2016) [31] вивчено вплив *L. crispatus* на *Chlamydia trachomatis*. Встановлено, що *L. crispatus* чинить сильний інгібувальний вплив на інфекційність *Chlamydia* головним чином через дію секретованих метаболітів залежно від концентрації та рН. Найефективнішу дію *L. crispatus* в інгібуванні *C. trachomatis* зареєстровано на ранніх стадіях хламідійної інфекції, що свідчить про захисну роль лактобактерій. Виражений антихламідійний профіль *L. crispatus* пояснюється вираженим синтезом лактату та підкисленням вагінального середовища. Основний висновок цього дослідження полягає в тому, що високі концентрації (2 млрд КУО та вище) *L. crispatus* пригнічують інфекційність *C. trachomatis*.

¹ Інфекційність – властивість паразитичного мікроорганізму виживати в організмі господаря, долаючи неспецифічні захисні механізми (прим. ред.).

Автори дослідження T. Kawahar, et al (2022) [32] вивчали *in vitro* вплив штаму *L. crispatus* KT-11, на ротавірусну інфекцію людини генотипу Р. Вплив штаму *L. crispatus* KT-11 на ротавірус оцінювали шляхом моніторингу ампліфікації експресії вірусного білка 6 (VP6). *L. crispatus* продемонстрував значну супресивну дію на ротавірус, який ушкоджує епітеліальні клітини кишечника людини. Важливо, що на противірусну активність *L. crispatus* не впливає попередня обробка шлунковим соком до 2 годин, але існує значна дозозалежність, зокрема у низьких та середніх дозах ефект значно знижується.

Доведено, що *L. crispatus* сприяє інвазії трофобласта за зростання активації металопротеїназ білкової матриці (MMP-1 і MMP-2). Результати дослідження T. Yoshida, et al. (2021) [33] пояснюють, що за умов домінування *L. crispatus* в ендометрії створюються найсприятливіші умови для імплантації та успішної плацентації на ранніх термінах вагітності.

E. Armstrong із колегами (2022) [34] зазначають, що бактеріальний вагіноз може підвищити ризик інфікування ВІЛ, викликаючи запалення геніталій і порушення епітеліального бар'єра. Застосування великих доз *L. crispatus* нормалізує вагінальні рівні інтерлейкіну типу 1 α , відновлює імунний стан спокою та може захищати від ВІЛ завдяки зниженню проявів бактеріального вагінозу, зменшенню процесів локального запалення та відновленню цілісності епітелію.

Тож саме вміст *L. crispatus*, або співвідношення *L. crispatus*/*Gardnerella vaginalis* сьогодні вважають найкращим показником відсутності/наявності бактеріального вагінозу [35]. *L. crispatus* є важливим мікробним біомаркером через сприятливий вплив на здоров'я піхви, а вагома роль цієї лактобактерії в підтримці здоров'я жінки пов'язана з її модуляційною активністю щодо інших членів вагінальної екосистеми [36].

Lactobacillus gasseri

Досить неочікувані клінічні дані щодо клінічного впливу *L. gasseri* наведено у роботі K. Nishida (2019) [37]. Авторами доведено, що навіть короточасне застосування (1 тиждень) *L. gasseri* CP2305 у дозі 2 млрд КУО або більше покращує клінічні симптоми, пов'язані зі стресом і/або синдромом подразненого кишечника відповідно. Також досліджено ефективність і користь для здоров'я від тривалого використання (1 раз на добу, 24 тижні) *L. gasseri* CP2305 (CP2305) у здорових молодих людей і встановлено, що ця лактобактерія значно зменшувала занепокоєння та порушення сну порівняно з плацебо. Одноканальні електроенцефалограми сну показали, що *L. gasseri* значно скорочує затримку сну та час пробудження після нього, а також збільшує коефіцієнт дельта-потужності в першому циклі сну. Крім того, секвенування гена 16S рРНК фекалій учасників продемонструвало, що застосування *L. gasseri* послаблювало індуковане стресом зниження рівня *Bifidobacterium spp.* та індуковане стресом підвищення кількості *Streptococcus spp.* Авторами дослідження дійшли висновку, що тривале використання *L. gasseri* може покращити психічний стан, якість сну та мікробіоту кишечника здорових дорослих людей у стресових умовах.

Пробіотичний штам *L. gasseri* BNR17 пригнічує збільшення маси тіла та ваги жирової тканини. У рандомізованому, подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні

90 добровольців віком 20–75 років з індексом маси тіла від 25 до 35 кг/м² були рандомізовані на плацебо або *L. gasseri* в дозах 1 млрд КУО/доба або 10 млрд КУО/доба протягом 12 тижнів. Встановлено, що окружність талії вірогідно зменшувалась в обох групах прийому *L. gasseri* ($p = 0,045$ і $0,012$ відповідно) порівняно з базовими значеннями, але не в групі плацебо. Аналогічні зміни зареєстровані й щодо зменшення маси тіла. Ці результати доводять, що щоденне приймання *L. gasseri* може сприяти зменшенню маси вісцерального жиру в дорослих із ожирінням [38].

Аналогічні результати щодо зниження надмірної маси тіла при застосуванні *L. gasseri* наведено в метааналізі L. Crovesy (2017) [39], де проаналізовано 1567 публікацій за цією темою.

Нещодавнє подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження з паралельними групами, проведене D. Sawada (2022) [40], продемонструвало, що штам *L. gasseri* CP2305 (CP2305) сприятливо впливає на симптоми, пов'язані з менопаузою. 80 жінок віком 40–60 років приймали *L. gasseri* або плацебо протягом шести послідовних менструальних циклів. Оцінка базувалася на спостереженні клімактеричних симптомів за допомогою двох валідованих опитувальників – спрощеного менопаузального індексу (Simplified Menopausal Index (SMI)) та клімактеричної шкали Гріна (Greene Climacteric Scale (GCS)). Результати показали, що *L. gasseri* значно зменшувала прояви менопаузи в жінок за шкалами SMI та GCS. Відсоток жінок із полегшенням симптомів за загальним балом становив 75,0% і вірогідно перевищував показники жінок у групі плацебо ($p = 0,0594$).

У дослідженні T. Hamada (2022) [41] встановлено, що застосування протягом 8 тижнів *L. gasseri* PA-3 знижує рівень сечової кислоти у пацієнтів із гіперурикемією.

Багатоцентрове дослідження S. Ait Abdellah (2022) [42] було спрямоване на визначення потенційних переваг *L. gasseri* LA806 за синдрому подразненого кишечника (СПК). У дослідження увійшло 119 пацієнтів із СПК, які відповідали Римським критеріям IV і впродовж чотирьох тижнів отримували добавки із *L. gasseri*. У більшості з них ((71,8%, 95% ДІ 63,6–79,9) спостерігалось зменшення абдомінального болю через 4 тижні, при цьому вираженість симптомів СПК зменшувалася у 85% пацієнтів.

Що стосується гінекологічних захворювань, доведена ефективність *L. gasseri* CCFM1201 у жінок із бактеріальним вагінозом, викликаним *G. vaginalis* [43]. *L. gasseri* CCFM1201 продемонстрував специфічну для штаму адгезію та інгібування утворення біоплівки патогена *in vitro*. Також було встановлено, що *L. gasseri* CCFM1201 значно знижував кількість *G. vaginalis* ($p < 0,05$), пригнічував активність сіалідази, модулював експресію чинника некрозу пухлини типу α та інтерлейкіну 1 β , а також знижував активність мієлопероксидази ($p < 0,05$).

Наявні дані про антименопаузальний ефект *L. gasseri* BNR17, за умов оварієктомії [44]. Після введення *L. gasseri* BNR17 зареєстровано значне підвищення рівня кальцитоніну та серотоніну 2A, тоді як рівні остеокальцину в сироватці крові демонстрували тенденцію до зниження. Також спостерігався нижчий рівень дезоксипіридиноліну в сечі, нижча чутливість до болю та покращення стану епітелію піхви.

Результати цього дослідження засвідчили, що застосування *L. gasseri* BNR17 може полегшити симптоми менопаузи, а даний штам може бути хорошим функціональним пробіотиком у процесі менеджменту здоров'я літніх жінок [44].

Також встановлено, що штами *L. gasseri* істотно інгібували адгезію семи патогенних штамів *C. albicans*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Escherichia coli* та *Enterococcus faecalis* до вагінальних епітеліальних клітин ($p < 0,05$) [45].

Lactobacillus jensenii

C. Putonti (2020) [46] було проведено філогенетичний аналіз й аналіз середньої нуклеотидної ідентичності восьми штамів *L. jensenii*, які слід класифікувати як члени виду *L. mulieris*. Унікальність геному *L. jensenii* полягає в наявності кількох генів, пов'язаних із катаболізмом дисахаридів, і на відміну від *L. mulieris* *L. jensenii* відіграють ключову роль у здоров'ї сечовивідних шляхів. Авторами доведено, що штами *L. jensenii* пригнічують ріст уропатогенної *E. coli*.

Підтвердження ефективності *L. jensenii* під час лікування урогенітальних інфекцій у жінок отримано в роботах E. Fristot (2023) [47] та A. Ene (2023) [48]. Зокрема встановлено, що значна кількість лактобацил у вагінальному тракті, а особливо *L. jensenii*, позитивно корелює зі зниженим ризиком інфікування патогенами, що передаються статевим шляхом. У дослідженні R.R. Spurbek [49] вивчався вплив *L. jensenii* на *Neisseria gonorrhoeae*. Автори вказують, що *L. jensenii* – один із найпоширеніших мікроорганізмів у здоровому вагінальному тракті людини – може пригнічувати прилипання гонококів до епітеліальних клітин, що перешкоджає їх інвазії. Встановлено, що *L. jensenii* використовує конститутивний компонент для інгібування взаємодії гонококів з епітеліальними клітинами. Було виявлено, що поверхневі компоненти, які вивільняє *L. jensenii*, містять два інгібувальні компоненти, обидва з яких чутливі до протеази. За допомогою іонообмінної хроматографії було встановлено, що інгібіторний протеїн *L. jensenii*, який перешкоджає адгезії *N. gonorrhoeae* до епітеліальних клітин статевих органів у жінок, має значну подібність до ферменту енолази. Згодом було доведено дозозалежність цього ефекту, але пригнічення адгезії гонококів до епітеліальних клітин відбувається лише за умов високого вмісту KYO *L. jensenii* [49].

Біоповерхнево активні речовини, що виробляє *L. jensenii*, запобігають бактеріальним інфекціям урогенітального тракту та, за визначенням I.M.C. Morais і співат. [50], мають назву «біосурфактанти». Автори описали біологічні та фізико-хімічні властивості біосурфактантів, які синтезує *L. jensenii* P6A. Вони зменшували поверхневий натяг води з 72 до 43,2 мН/м. Максимальна емульгуюча активність була отримана за концентрації 1 мг/мл. Дані інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є показали, що біосурфактанти, які продукує *L. jensenii* P6A, складаються із суміші вуглеводів, ліпідів і білків, а саме 14-метилпентадеканової кислоти, цукрів галактози, глюкози, рибози та рамнози. Біосурфактанти, що синтезує *L. jensenii* P6A, показали антимікробну активність проти клінічних ізолятів *E. coli*, *C. albicans* зі значеннями мінімальної інгібувальної концентрації 16 мг/мл

та проти *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterobacter aerogenes* та *Klebsiella pneumoniae* за 128 мг/мл. Біосурфактанти також руйнували попередньо сформовані біоплівки патогенних мікроорганізмів у різних концентраціях, і були більш ефективними проти *E. aerogenes* (64%) (біосурфактант P6A), *E. coli* (46,4%) і *S. saprophyticus* (39%) (біосурфактант P65) та зменшували адгезію патогенів до епітеліальних клітин [50].

Крім біосурфактантів, за даними T. Miller-Ensminger і співат. (2020) [51], *L. jensenii* виробляють профаги, відіграють ключову роль у формуванні мікробних спільнот і є численними членами урогенітального тракту. Штами *L. jensenii*, виділені з урогенітального тракту, виробляють численні профаги, пов'язані з раніше дослідженими фагами Lv-1 та Lu-1. Докази свідчать про те, що обидва фаги поширені в урогенітальному тракті. Було ідентифіковано спейсерні послідовності CRISPR, що відповідають профагам Lv-1 і Lu-1. Профаги, що виробляє *L. jensenii*, є активними членами урогенітальної мікробіоти та попереджають адгезію патогенів до клітин епітелію.

У зв'язку з тим, що пробіотичний штам *L. jensenii* використовують насамперед перорально, було досліджено його вплив на імунну систему людини. Як відомо, клітини кишкового епітелію та імунні клітини, пов'язані з кишечником, розпізнають бактеріальні компоненти через рецептори розпізнавання образів (pattern recognition receptors (PRR)) і відповідають за підтримку толерантності до великих спільнот резидентних бактерій просвіту кишечника.

Toll-подібні рецептори (Toll-like receptors (TLR)) є основним класом PRR, які присутні на клітинах кишкового епітелію та імунних клітинах. *L. jensenii* TL2937 сьогодні відносять до імунобіотиків через те, що доведена його здатність впливати на сигнальні шляхи TLR, зменшувати запальне пошкодження кишечника та чинити сприятливий вплив на імунну систему людини через клітинну й молекулярну взаємодію із клітинами кишкового епітелію та імунними клітинами [52].

За даними T. Shimazu і колег [53], імунобіотик *L. jensenii* TL2937 знижує запальну імунну відповідь, викликану ентеротоксигенною *E. coli* та її ліпополісахаридом. Крім того, автори продемонстрували, що *L. jensenii* TL2937 послаблює експресію прозапальних цитокінів і хемокінів, викликаних *E. coli* та її ліпополісахаридом, за рахунок зниження регуляції TLR4-залежного ядерного чинника κB (NF-κB) і активації мітоген-активованої протеїнкінази. Результати даного дослідження показали, що імунобіотик *L. jensenii* може бути ефективним при запальних захворюваннях кишечника.

Lactobacillus rhamnosus

L. rhamnosus є одним із найпоширеніших пробіотичних штамів, вплив якого на здоров'я людини добре вивчено та задокументовано, зокрема щодо профілактики й лікування шлунково-кишкових інфекцій і діареї.

Як зазначено в роботі M.E. Segers [54], молекулярні впливи *L. rhamnosus* із кишковими епітеліальними клітинами реалізуються через взаємодію з TLR2-6 та активацію передачі сигналів чинника NF-κB, що призводить до виробництва головним чином цитокінів T-хелперів типу 1 та активації

шляхів, залучених до клітинного росту та проліферації, загоєння ран, ангиогенезу, опосередкованих інтерфероном відповідей і нормалізації іонного гомеостазу. Вищевведений механізм дії пояснює вплив *L. rhamnosus* на імунну відповідь, сприяє зниженню алергічних реакцій, зокрема після вакцинації.

Штами *L. rhamnosus*, що домінують у вагінальному середовищі, пов'язані з меншим ризиком розвитку статевих інфекцій. За даними А. Stivala та співавт. (2021) [55], *L. rhamnosus* має значні пробіотичні властивості та перспективу стати профілактичним, а також додатковим варіантом лікування урогенітальних захворювань. Штам *L. rhamnosus* AD3 є непатогенним, безпечним для застосування, вірогідно знижує адгезію до клітин урогенітального тракту *Candida spp.* та інших патогенів.

Застосування високих доз *L. rhamnosus* (більше ніж 1 млрд КУО) доцільне за бактеріального вагініту, рецидиви якого пов'язані з утворенням біоплівки гарднерелою. У дослідженні Y. He (2021) [56] встановлено, що штам *G. vaginalis* ATCC 14018 і шість клінічно ізольованих видів *Gardnerella* здатні утворювати біоплівки, які мають різну чутливість до метронідазолу та кліндаміцину. Виявлено, що біоплівка підвищує резистентність видів гарднерел до метронідазолу та кліндаміцину. *L. rhamnosus*, доданий на початковій стадії формування біоплівки у видів *Gardnerella*, продемонстрував найвищий інгібувальний ефект із результатом інгібування 38,17 ± 1,35%. Автори дослідження дійшли висновку, що *L. rhamnosus* запобігає утворенню патогенами більш міцної біоплівки на початковій

стадії, що надалі суттєво впливає на лікування та профілактику інфекцій, пов'язаних з біоплівкою.

Як повідомляють M.I. Petrova із колегами (2021) [57], *L. rhamnosus* GR-1 (LGR-1) є найбільш дослідженим пробіотичним штамом для здоров'я жінок. Фармакологічні ефекти *L. rhamnosus* пов'язують насамперед із відновленням мікробіоти урогенітального тракту, зокрема зменшенням рецидивів бактеріального вагінозу та інфекцій сечовивідних шляхів. Штам також використовується ВІЛ-інфікованими пацієнтами, частина з яких повідомила про зменшення діареї та збільшення кількості лімфоцитів CD4 [57].

Lactobacillus acidophilus

Найбільш вивченою пробіотичною бактерією на сьогодні є *L. acidophilus*, вивченню якої лише на міжнародному ресурсі PubMed присвячено більше ніж 5000 наукових публікацій.

L. acidophilus – важливий компонент не лише вагінальної, але і кишкової мікробіоти, його функції були широко вивчені з моменту його виділення в 1900 році. Як відомо, *L. acidophilus* відіграє важливу роль у багатьох аспектах здоров'я людини, які аналітично резюмовані у огляді H. Gao та співавт. (2022) (табл. 1) [58].

Підсумовуючи результати проведеного аналізу, можна зробити висновок, що оптимальним складом пробіотичного засобу є наступний: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*. Слід зазначити, що кожна з наведених лактобацил підтримує нормальний рН піхви, продукує перекис водню, під час взаємодії з пероксидазою

Таблиця 1. Основні фармакологічні ефекти різних штамів *L. acidophilus* за H. Gao та співавт. (2022)

Штам <i>L. acidophilus</i>	Фармакологічний ефект	Механізм дії
ATCC 4356	Пригнічує прогресування серцево-судинних захворювань.	Пригнічує окислювальний стрес шляхом зниження малонового діальдегіду, активації супероксиддисмутази; зменшує запальний стан, регулюючи рівні чинника некрозу типу α та інтерлейкіну-10; пригнічує експресію білка NPC1L1 у тонкій кишці; покращує мікрофлору кишечника; гальмує розвиток атеросклерозу.
NCFM 43121	Нормалізація ліпідного обміну	Бере участь у засвоєнні холестерину холестерин і контролює його рівень.
NS1		Впливає на обмін холестерину та знижує рівень холестерину в крові.
NCFM	Поліпшення клінічних симптомів шлунково-кишкових захворювань	Знижує рівень ліпопротеїдів низької щільності у плазмі шляхом збільшення їх експресії та експресії білка SREBP2 у печінці.
PTCC 1643		Білки поверхневого шару штаму відіграють важливу роль: зменшують прояви індукованого Т-клітинами коліту шляхом значного зниження прозапальної відповіді; забезпечують збереження складу мікробіому та бар'єрної функції кишечника; зменшують зворотне гістопатологічне пошкодження, спричинене колітом; знижують рівень токсичних метаболітів.
NCFM	Покращує стан пацієнтів із непереносністю лактози	Модулює експресію TLR2 і TLR4 в кишкових епітеліальних клітинах HT29, заражених кишковими патогенами; посилює протизапальну дію.
DDS-1		Штам має вищий рівень лактази, яка метаболізує лактозу під час травлення та проходить через шлунково-кишковий тракт, тим самим покращуючи розщеплення лактози.
ATCC 4356	Профілактика і лікування раку товстої кишки, раку печінки та інших видів раку	Допомагає розщеплювати лактозу; зменшує симптоми непереносності лактози, такі як діарея, судоми та блювота.
NCFM	Позитивний вплив на імунну систему	Екзополісахариди штаму мають імуномодулювальну та протипухлинну дію; регулюють шлях TLR2/STAT-3/P38-MAPK, пов'язаний із запаленням при гепатоцелюлярній карциномі.
ATCC314	Протизапальна та антиоксидантна дія	Стимулює імунну відповідь; знижує активність β-глюкуронази, нітроредуктази, азоредуктази та інших мікробних ферментів; синтезує сполуки, які пригнічують проліферацію пухлини.
		Регулює секрецію запальних цитокінів; зменшує окислювальний стрес.

Таблиця 2. Оптимальний склад, дози та ефекти пробіотичного препарату для гінекологічної практики

Пробіотична бактерія	Вміст КУО, млрд	Очікуваний фармакологічний ефект
<i>L. crispatus</i>	2–4	<ul style="list-style-type: none"> • відновлює вагінальну екосистему • чинить сильний інгібувальний ефект на <i>Chlamydia trachomatis</i> • сприяє виробленню бактерицидів проти урогенітальних патогенів, ефективна в терапії бактеріальних вагінозів, зокрема рецидивних • чинить протівірусну дію • створює найсприятливіші умови для імплантації та успішної плацентації на ранніх термінах вагітності
<i>L. gasseri</i>	1–2	<ul style="list-style-type: none"> • відновлює вагінальну екосистему • покращує клінічні симптоми, пов'язані зі стресом • зменшує клінічні симптоми, асоційовані з синдромом подразненого кишечника • зменшує надмірну масу тіла та вагу жирової тканини за метаболічних розладів • чинить сприятливий вплив на симптоми, пов'язані з менопаузою (покращує стан епітелію піхви) • знижує рівень сечової кислоти в пацієнтів із гіперурикемією • чинить сильний інгібувальний ефект на <i>G. vaginalis</i>, ефективний у терапії бактеріальних вагінозів • знижує адгезію патогенних штамів <i>C. albicans</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Gardnerella</i>, <i>Mobiluncus</i>, <i>E. coli</i> та <i>Enterococcus faecalis</i> до вагінальних епітеліальних клітин
<i>L. jensenii</i>	1–2	<ul style="list-style-type: none"> • відіграє ключову роль у збереженні здоров'я сечовивідних шляхів, пригнічує ріст уропатогенної <i>E. coli</i>. • виробляє біосурфактанти та профаги, що мають антимікробну активність проти <i>E. coli</i>, <i>C. albicans</i>, <i>Staphylococcus saprophyticus</i>, <i>Enterobacter aerogenes</i> та <i>Klebsiella pneumoniae</i> • знижує ризики інфікування патогенами, які передаються статевим шляхом (може пригнічувати прилипання гонококів до епітеліальних клітин, що перешкоджає їх інвазії) • чинить імуномодулювальну дію, знижує запальну імунну відповідь
<i>L. rhamnosus</i>	1–2	<ul style="list-style-type: none"> • знижує ризики інфікування патогенами, які передаються статевим шляхом • знижує адгезію до клітин урогенітального тракту <i>Candida spp.</i> та інших патогенів • ефективна в терапії бактеріальних вагінозів, у тому числі рецидивних • запобігає утворенню в патогенів міцної біоплівки, що надалі суттєво впливає на лікування та профілактику урогенітальних інфекцій • зменшує частоту рецидивів бактеріального вагінозу та інфекцій сечовивідних шляхів
<i>L. acidophilus</i>	1	<ul style="list-style-type: none"> • підтримує нормальний рівень рН піхви • продукує перекис водню, при взаємодії з пероксидазою цервікального слизу пригнічує ріст і перешкоджає розмноженню облігатних анаеробів та умовно-патогенних мікроорганізмів • чинить антиоксидантну дію • має імуномодуляторну активність

цервікального слизу пригнічує ріст і перешкоджає розмноженню облігатних анаеробів та умовно-патогенних мікроорганізмів і водночас має свої особливості фармакологічної дії. У таблиці 2 наведено оптимальні дози та передбачувану фармакологічну активність пробіотичного засобу за даними доказової медицини.

ВИСНОВКИ

Дані доказової медицини підтверджують, що пероральне застосування пробіотиків під час лікування гінекологічних пацієнок є ефективним та безпечним.

Проведений авторами огляд досліджень дозволив виявити пробіотичні корисні бактерії, їх дози та можливі комбінації з метою вибору оптимального складу пробіотичного засобу для лікування дисбіозів у жінок. Оптимальним складом пробіотичного засобу слід вважати наступний: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*. Даний склад відповідає комбінованому пробіотичному засобу Флоріум-А, компанії «Ананта Медікеар Україна».

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schaub AC, Schneider E, Vazquez-Castellanos JF, et al. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry*. 2022 Jun 3;12(1):227. DOI: 10.1038/s41398-022-01977-z.
2. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2019 Apr;38(2):522–8. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.04.010.
3. Maldonado Galdeano C, Zazorla SI, Lemme Dumit JM, et al. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(2):115–24. DOI: 10.1159/000496426.
4. Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS One*. 2018 Dec 26;13(12):e0209205. DOI: 10.1371/journal.pone.0209205.
5. Zhang Y, Ding Y, Guo Q. Probiotic Species in the Management of Periodontal Diseases: An Overview. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Mar 25;12:806463. DOI: 10.3389/fcimb.2022.806463.
6. Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol*. 2019 Sep 28;29(9):1335–1340. DOI: 10.4014/jmb.1906.06064.
7. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Daneshvar Kakhaki R, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2019 Jun;38(3):1031–5. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.05.018.
8. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. 2019 May;25(5):716–29. DOI: 10.1038/s41591-019-0439-x.
9. Lalonde R, Strazielle C. Probiotic Influences on Motor Skills: A Review. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(12):2481–86. DOI: 10.2174/1570159X21666230807150523.

10. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jan 15;9:454. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00454.
11. Ragan MV, Wala SJ, Goodman SD, et al. Next-Generation Probiotic Therapy to Protect the Intestines From Injury. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jun 28;12:863949. DOI: 10.3389/fcimb.2022.863949.
12. Fusco V, Fanelli F, Chieffi D. Authenticity of probiotic foods and dietary supplements: A pivotal issue to address. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(25):6854–71. DOI: 10.1080/10408398.2021.1907300.
13. Santacrose L, Charitos IA, Botalico L. A successful history: probiotics and their potential as antimicrobials. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019 Aug;17(8):635–645. DOI: 10.1080/14787210.2019.1645597.
14. Hemmati F, Rezaee MA, Ebrahimzadeh S, et al. Novel Strategies to Combat Bacterial Biofilms. *Mol Biotechnol*. 2021 Jul;63(7):569–86. DOI: 10.1007/s12033-021-00325-8.
15. Zhang T, Zhang C, Zhang J, et al. Efficacy of Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Apr 1;12:859967. DOI: 10.3389/fcimb.2022.859967.
16. Martín-Peláez S, Cano-Ibáñez N, Pinto-Gallardo M, Amezcua-Prieto C. The Impact of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics during Pregnancy or Lactation on the Intestinal Microbiota of Children Born by Cesarean Section: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022 Jan 14;14(2):341. DOI: 10.3390/nu14020341.
17. Wang HT, Anvari S, Anagnostou K. The Role of Probiotics in Preventing Allergic Disease. *Children (Basel)*. 2019 Feb 5;6(2):24. DOI: 10.3390/children6020024.
18. Sun Z, Ge X, Qiu B. Vulvovaginal candidiasis and vaginal microflora interaction: Microflora changes and probiotic therapy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Feb 3;13:1123026. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1123026.
19. Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, et al. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Arch Microbiol*. 2021 Sep;203(7):3793–3802. DOI: 10.1007/s00203-021-02414-3.
20. López-Moreno A, Aguilera M. Vaginal Probiotics for Reproductive Health and Related Dysbiosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Apr 2;10(7):1461. DOI: 10.3390/jcm10071461.
21. Cooke G, Watson C, Decker L, et al. Treatment for recurrent vulvovaginal candidiasis (thrush). *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jan 10;1(1):CD009151. DOI: 10.1002/14651858.CD009151.pub2.
22. Mizgier M, Jarzabek-Bielecka G, Mruczyk K, Kedzia W. The role of diet and probiotics in prevention and treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in adolescent girls and non-pregnant women. *Ginekol Pol*. 2020;91(7):412–6. DOI: 10.5603/GP.2020.0070.
23. Chee WY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact*. 2020 Nov 7;19(1):203. DOI: 10.1186/s12934-020-01464-4.
24. Sun Z, Ge X, Qiu B, et al. Vulvovaginal candidiasis and vaginal microflora interaction: Microflora changes and probiotic therapy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Feb 3;13:1123026. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1123026.
25. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020 Jan 28;19(1):5. DOI: 10.1186/s12941-020-0347-4.
26. Machado A, Foschi C, Marangoni A. Editorial: Vaginal dysbiosis and biofilms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Aug 9;12:976057. DOI: 10.3389/fcimb.2022.976057.
27. Bennett PR, Brown RG, MacIntyre DA. Vaginal Microbiome in Preterm Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020 Dec;47(4):503–21. DOI: 10.1016/j.ogc.2020.08.001.
28. van de Wijgert J, Verwijs MC. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs. *BJOG*. 2020 Jan;127(2):287–99. DOI: 10.1111/1471-0528.15870.
29. Venneri MA, Franceschini E, Sciarra F, et al. Human genital tracts microbiota: dysbiosis crucial for infertility. *J Endocrinol Invest*. 2022 Jun;45(6):1151–60. DOI: 10.1007/s40618-022-01752-3.
30. Leparigneur JP. Lactobacillus crispatus as biomarker of the healthy vaginal tract. *Ann Biol Clin*. 2016 Aug 1;74(4):421–7. English. DOI: 10.1684/abc.2016.1169.
31. Nardini P, Nahui Palomino RA, Parolin C, et al. Lactobacillus crispatus inhibits the infectivity of Chlamydia trachomatis elementary bodies, in vitro study. *Sci Rep*. 2016 Jun 29;6:29024. DOI: 10.1038/srep29024.
32. Kawahara T, Shimizu I, Tanaka Y, et al. Lactobacillus crispatus Strain KT-11 S-Layer Protein Inhibits Rotavirus Infection. *Front Microbiol*. 2022 Feb 22;13:783879. DOI: 10.3389/fmicb.2022.783879.
33. Yoshida T, Takada K, Komine-Aizawa S, et al. Lactobacillus crispatus promotes invasion of the HTR-8/SVneo trophoblast cell line. *Placenta*. 2021 Aug;111:7–81. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.06.006.
34. Armstrong E, Hemmerling A, Miller S, et al. Sustained effect of LACTIN-V (Lactobacillus crispatus CTV-05) on genital immunology following standard bacterial vaginosis treatment: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Microbe*. 2022 Jun;3(6):e435–e442. DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00043-X.
35. Deng T, Shang A, Zheng Y, et al. Log (Lactobacillus crispatus/ Gardnerella vaginalis): a new indicator of diagnosing bacterial vaginosis. *Bioengineered*. 2022 Feb;13(2):2981–91. DOI: 10.1080/21655979.2022.2027059.
36. Argentin C, Fontana F, Alessandri G, et al. Evaluation of Modulatory Activities of Lactobacillus crispatus Strains in the Context of the Vaginal Microbiota. *Microbiol Spectr*. 2022 Apr 27;10(2):e0273321. DOI: 10.1128/spectrum.02733-21.
37. Nishida K, Sawada D, Kuwano Y, et al. Health Benefits of Lactobacillus gasseri CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2019 Aug 10;11(8):1859. DOI: 10.3390/nu11081859.
38. Kim J, Yun JM, Kim MK, et al. Lactobacillus gasseri BNR17 Supplementation Reduces the Visceral Fat Accumulation and Waist Circumference in Obese Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Med Food*. 2018 May;21(5):454–61. DOI: 10.1089/jmf.2017.3937.
39. Crovesy L, Ostrowski M, Ferreira DMTP, et al. Effect of Lactobacillus on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes (Lond)*. 2017 Nov;41(11):1607–14. DOI: 10.1038/sj.ijo.2017.161.
40. Sawada D, Sugawara T, Hirota T, Nakamura Y. Effects of Lactobacillus gasseri CP2305 on Mild Menopausal Symptoms in Middle-Aged Women. *Nutrients*. 2022 Apr 19;14(9):1695. DOI: 10.3390/nu14091695.
41. Hamada T, Hisatome I, Wakimizu T, et al. Lactobacillus gasseri PA-3 reduces serum uric acid levels in patients with marginal hyperuricemia. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2022;41(4):361–69. DOI: 10.1080/15257770.2022.2039702.
42. Ait Abdellah S, Scanzi J, Gal C, et al. Lactobacillus gasseri LA806 Supplementation in Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Multicenter Study. *J Clin Med*. 2022 Dec 15;11(24):7446. DOI: 10.3390/jcm11247446.
43. Zhang Q, Cheng Q, Cui S, et al. Inhibitory effect of Lactobacillus gasseri CCFM1201 on Gardnerella vaginalis in mice with bacterial vaginosis. *Arch Microbiol*. 2022 May 11;204(6):315. DOI: 10.1007/s00203-022-02896-9.
44. Lee S, Jung DH, Park M, et al. The Effect of Lactobacillus gasseri BNR17 on Postmenopausal Symptoms in Ovariectomized Rats. *J Microbiol Biotechnol*. 2021 Sep 28;31(9):1281–7. DOI: 10.4014/jmb.2105.05032.
45. He Y, Niu X, Wang B, et al. Evaluation of the Inhibitory Effects of Lactobacillus gasseri and Lactobacillus crispatus on the Adhesion of Seven Common Lower Genital Tract Infection-Causative Pathogens to Vaginal Epithelial Cells. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jun 19;7:284. DOI: 10.3389/fmed.2020.00284.
46. Putonti C, Shapiro JW, Ene A, et al. Comparative Genomic Study of Lactobacillus jensenii and the Newly Defined Lactobacillus mulieris Species Identifies Species-Specific Functionality. *mSphere*. 2020 Aug 12;5(4):e00560–20. DOI: 10.1128/mSphere.00560-20.
47. Fristot E, Besse T, Camacho Rufino M, et al. An optimized electrotransformation protocol for Lactobacillus jensenii. *PLoS One*. 2023 Feb 17;18(2):e0280935. DOI: 10.1371/journal.pone.0280935.
48. Ene A, Putonti C. Draft Genome Assemblies of 4 Lactobacillus jensenii and 3 Lactobacillus mulieris Strains from the Urinary Tract. *Microbiol Resour Anounc*. 2022 May 19;11(5):e0003222. DOI: 10.1128/mra.00032-22.
49. Spurbeck RR, Arvidson CG. Lactobacillus jensenii surface-associated proteins inhibit Neisseria gonorrhoeae adherence to epithelial cells. *Infect Immun*. 2010 Jul;78(7):3103–11. DOI: 10.1128/IAI.101200-09.
50. Morais IMC, Cordeiro AL, Teixeira GS, et al. Biological and physicochemical properties of biosurfactants produced by Lactobacillus jensenii P6A and Lactobacillus gasseri P65. *Microb Cell Fact*. 2017 Sep 19;16(1):155. DOI: 10.1186/s12934-017-0769-7.
51. Miller-Ensminger T, Mormando R, Maskeri L, et al. Introducing Lu-1, a Novel Lactobacillus jensenii Phage Abundant in the Urogenital Tract. *PLoS One*. 2020 Jun 11;15(6):e0234159. DOI: 10.1371/journal.pone.0234159.
52. Villena J, Kitazawa H. Modulation of Intestinal TLR4-Inflammatory Signaling Pathways by Probiotic Microorganisms: Lessons Learned from Lactobacillus jensenii TL2937. *Front Immunol*. 2014 Jan 14;4:512. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00512.
53. Shimazu T, Villena J, Tohno M, et al. Immunobiotic Lactobacillus jensenii elicits anti-inflammatory activity in porcine intestinal epithelial cells by modulating negative regulators of the Toll-like receptor signaling pathway. *Infect Immun*. 2012 Jan;80(1):276–88. DOI: 10.1128/IAI.05729-11.
54. Segers ME, Lebeer S. Towards a better understanding of Lactobacillus rhamnosus GG--host interactions. *Microb Cell Fact*. 2014 Aug 29;13 Suppl 1(Suppl 1):S7. DOI: 10.1186/1475-2859-13-S1-S7.
55. Stivala A, Carota G, Fucchi V, Furneri PM. Lactobacillus rhamnosus AD3 as a Promising Alternative for Probiotic Products. *Biomolecules*. 2021 Jan 13;11(1):94. DOI: 10.3390/biom11010094.
56. He Y, Na R, Niu X, et al. Lactobacillus rhamnosus and Lactobacillus casei Affect Various Stages of Gardnerella Species Biofilm Formation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Feb 19;11:568178. DOI: 10.3389/fcimb.2021.568178.
57. Petrova MI, Reid G, Ter Haar JA. Lactobacillus rhamnosus GR-1, a.k.a. Lactobacillus rhamnosus GR-1: Past and Future Perspectives. *Trends Microbiol*. 2021 Aug;29(8):747–61. DOI: 10.1016/j.tim.2021.03.010.
58. Gao H, Li X, Chen X, et al. The Functional Roles of Lactobacillus acidophilus in Different Physiological and Pathological Processes. *J Microbiol Biotechnol*. 2022 Oct 28;32(10):1226–33. DOI: 10.4014/jmb.2205.05041.

ФЛОРИУМ®-А

28 капсул

Сприяє відновленню та підтримці здоров'я сечостатевої системи та нормалізації кишкової і вагінальної мікрофлори¹



Спосіб вживання: по 1 капсулі двічі на день (вранці та ввечері) за 30 хв. перед їжею, запити водою.
Термін вживання. Тривалість використання від 1-2 тижнів¹

**Вагінальна лактобактеріальна мікробіота здорових жінок наприкінці першого триместру вагітності це:
*L. crispatus, L. gasseri, L. jensenii, L.rhamnosus*²**

¹ Інструкція для застосування Флоріум-А; ² Kiss H. Vaginal Lactobacillus microbiota of healthy women in the late first trimester of pregnancy. BJOG. 2007; 114. Виробнича ліцензія №10017013001426. Дієтична добавка Флоріум-А. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням рекомендуємо ознайомитися з інструкцією. Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях та симпозіумах, присвячених медичній тематіці. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Ананта Медікеар Україна», 61001, Україна, м. Харків, вул. Іскринська, 87, тел.: +38 (057) 739-03-09, www.anantamedicare.com

КОМБІНОВАНИЙ ПРОБІОТИЧНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЖІНОК. ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА З ПОГЛЯДУ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Огляд літератури

Н.А. Цубанова, д. фарм. н., професор кафедри фармації Львівської медичної академії ім. А. Крупинського, м. Львів

Е.С. Дембіцька, асистент кафедри фармації Львівської медичної академії ім. А. Крупинського, м. Львів

Г.Б. Галевич, асистент кафедри фармації Львівської медичної академії ім. А. Крупинського, м. Львів

Пробіотичні лікарські засоби сьогодні пройшли чимало клінічних досліджень, що є основою для формування доказової бази та включення їх до сучасних стандартів лікування. Проте уявлення щодо оптимального складу пробіотичного препарату та ефективного дозування залишаються проблемними питаннями сучасної медицини. У гінекологічній практиці вибір ефективного пробіотика особливо складне та важливе питання.

Мета огляду: аналіз доступних клінічних досліджень, спрямований на виявлення штамів корисних бактерій, їх дозування та можливих комбінацій з метою вибору оптимального складу пробіотичного засобу для лікування дисбіозів, у тому числі вагінальних.

Матеріали та методи. Використано сучасні методи, рекомендовані для теоретичних аналітичних досліджень: метод аналізу, метод синтезу, метод індукції. Електронний пошук проводився в бібліографічних базах даних: PubMed, CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL. Проаналізовано 58 наукових публікацій. Критеріями включення клінічних досліджень до аналізу були такі ключові слова: пробіотики, оптимальне дозування, оптимальний склад, дисбактеріоз.

Результати. Найбільш важливими пробіотичними мікроорганізмами для відновлення здоров'я в жінок є *Lactobacillus acidophilus*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*. Кожна із цих лактобацил підтримує нормальний рівень рН піхви, продукує перекис водню, під час взаємодії з пероксидазою цервікального слизу пригнічує ріст і перешкоджає розмноженню облігатних анаеробів та умовно-патогенних мікроорганізмів.

Проаналізовано механізм дії вищезазначених пробіотичних мікроорганізмів. Встановлено, що ефективна доза кожного із компонентів не повинна бути менше ніж 1-2 млрд колонієутворювальних одиниць.

Висновки. Проведений аналіз наукових публікацій і доступних у бібліографічних базах даних дозволив встановити, що пероральне застосування пробіотиків під час лікування гінекологічних пацієнток є ефективним. Оптимальним складом пробіотичного засобу, дієвого для терапії вагінальних дисбіозів, слід вважати наступний: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*.

Ключові слова: пробіотичний засіб, вагінальний дисбіоз, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*.

PROBIOTIC COMBINATIONS FOR WOMEN. EFFECTIVENESS AND SAFETY FROM THE POINTS OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

Literature review

N.A. Tsubanova, doctor of pharmaceutical sciences, professor, Department of Pharmacy, Andrei Krupynskyi Lviv Medical Academy, Lviv

E.S. Dembitska, assistant, Department of Pharmacy, Andrei Krupynskyi Lviv Medical Academy, Lviv,

G.B. Galevich, assistant, Department of Pharmacy, Andrei Krupynskyi Lviv Medical Academy, Lviv

To date, probiotic medicinal products have a significant number of clinical studies, which is the basis for the formation of an evidence base and their inclusion in modern treatment standards. However, ideas about the optimal composition of a probiotic preparation and effective dosage remain problematic issues in modern medicine. Choosing an effective probiotic in gynecological practice is a particularly difficult and important issue.

Objective of the review: to analyze the available clinical studies aimed at identifying strains of beneficial bacteria, their dosage, possible combinations in order to choose the optimal composition of a probiotic agent for the treatment of dysbiosis, including vaginal.

Materials and methods. Modern methods recommended for theoretical analytical research were used: method of analysis, method of synthesis, method of induction. An electronic search was conducted in bibliographic databases, including PubMed, CENTRAL, MEDLINE, Embase, and CINAHL. 58 scientific publications were analyzed. Inclusion criteria were the following keywords: probiotics, optimal dosage, optimal composition, dysbiosis.

Results. The most important probiotic microorganisms for restoring health in women are *Lactobacillus acidophilus*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*. Each of these lactobacilli maintains the normal vaginal pH, produces hydrogen peroxide, suppresses growth and prevents the reproduction of obligate anaerobes and opportunistic microorganisms when interacting with the peroxidase of cervical mucus.

The mechanism of action of the above-mentioned probiotic microorganisms was analyzed. It was established that the effective dose of each of the components should not be less than 1-2 billion colony forming units.

Conclusions. The analysis of scientific publications in the bibliographic databases was sufficient to establish that the oral use of probiotics in the treatment of gynecological patients is effective. The optimal components of the probiotic agent, which are effective for the therapy of vaginal dysbiosis, are *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*.

Keywords: probiotic agent, vaginal dysbiosis, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*.