

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ПРОБІОТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ, ЩО МІСТЯТЬ БАКТЕРІЇ РОДУ *BACILLUS*, *LACTOBACILLUS* ТА *BIFIDOBACTERIUM*

Ж.М. Полова¹, В.О. Тарасенко², Т.М. Мирончук¹, А.С. Половий³

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

³ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна

Вступ. Останнім часом значно підвищується інтерес до пробіотичних препаратів, оскільки вони володіють низкою переваг, такими як: здатність балансувати корисні бактерії у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), є безпечним засобом при лікуванні діареї, здатні покращувати психічні стани людини, зменшують ступінь перебігу алергії, допомагають зміцнити імунну систему. Тому вважаємо доцільним розглядати пробіотики як перспективний інгредієнт для розробки нових лікарських засобів для місцевого застосування.

Мета. Дослідити асортимент фармацевтичного ринку лікарських засобів з пробіотичною активністю, що містять бактерії роду *Bacillus*, *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*.

Матеріали та методи. При проведенні досліджень матеріалами слугували: Державний реєстр лікарських засобів, сайт *tabletki.ua*, інструкції для медичного застосування препаратів. При проведенні дослідження використовували аналітичні та статистичні методи аналізу.

Результати. Згідно даних Державного реєстру лікарських засобів (ЛЗ), станом на 2024 рік в Україні зареєстровано 23 засоби, які володіють пробіотичними властивостями. Серед них відсутні ЛЗ, які виготовляють в Україні. Встановлено, що із 23 ЛЗ зареєстрованих в Україні 43,5 % – комбіновані, а 56,5 % є монопрепаратами. Серед монопрепаратів преважають ЛЗ до складу яких входять суміші спор полірезистентного штаму *Bacillus clausii* – 54 %, на другому місці препарати, що містять *Saccharomyces boulardii* – 31 %, найменше представлено ЛЗ із *Escherichia coli* – 15 %. До складу комбінованих ЛЗ, входять комбінації суміші пробіотиків *Lactobacillus acidophilus* та *Bifidobacterium animalis* – 30 %, а також переважають комбінації *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus salivarius* – 40 %, рідше зустрічаються суміші *Bacillus coagulans* і *Lactobacillus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* та штаму *Escherichia coli* по 10 % кожного. Структурний аналіз пробіотиків за анатомо-терапевтичною класифікацією (АТС) показав, що близько 87 % ЛЗ, належать до АТС-групи А «Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм», 9 % до групи G «Засоби, що впливають на сечостатевою систему та статеві гормони», і решта 4 % належить до групи L «Антинеопластичні та імунomodуючі засоби». Проведений внутрішньогруповий аналіз показав, що досліджувана категорія ЛЗ належить до двох підгруп АТС-групи G: G01 «Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються в гінекології» і G02 «Інші гінекологічні засоби», більшість ЛЗ належить до підгрупи A07 «Антидіарейні препарати; засоби, що застосовуються для лікування інфекційно-запальних захворювань кишківника» також один ЛЗ належить до підгрупи L03 «Імуностимулятори». Сегментація асортименту за видом лікарської форми (ЛФ) показала, що на фармацевтичному ринку серед пробіотичних ЛЗ домінують тверді ЛФ – 69,5 %, другу позицію займають рідкі ЛФ – 30,5 %. Серед твердих ЛФ найбільш поширені капсули для орального застосування – 48 % та порошки для орального застосування – 13 %, рідше зустрічаються таблетки та капсули з пробіотиками для вагінального застосування – по 4 % відповідно. Рідкі лікарські форми включають в себе суспензії для внутрішнього застосування – 22%, та краплі оральні – 9 %. Існує чотири засоби для місцевого застосування, до складу яких входять штами пробіотичних бактерій *Bacillus subtilis* і *Bacillus megatherium*. Проаналізувавши вид ЛФ було з'ясовано, що серед засобів з пробіотиками для місцевого застосування переважають нашкірні спреї – 50 %, рідше зустрічаються аерозоль та крем з пробіотиками – по 25 %.

Висновки. Проаналізувавши фармацевтичний ринок України щодо ЛЗ з пробіотичними активними фармацевтичними інгредієнтами, встановлено, що усі ЛЗ є іноземного виробництва, що створює необхідні умови для фармацевтичної розробки вітчизняних препаратів. Серед досліджених препаратів переважають ЛЗ, які застосовують при розладах шлунково-кишкового тракту – 85 %, і лише 15 % застосовується з метою лікування ран та опіків. Оскільки сьогодні залишається актуальним пошук нових ефективних препаратів для лікування ран та опіків, є доцільним розглядати пробіотики як перспективний інгредієнт для розробки нових ЛЗ для місцевого застосування.

Ключові слова: пробіотики, *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, лікарські засоби, активний фармацевтичний інгредієнт, технологія, лікарські форми.

Вступ. Стійкість до антибіотиків є глобальною загрозою здоров'ю, яка, за прогнозами, спричинить до 2050 року мільйон щорічних смертей через збільшення захворюваності на інфекційні захворювання. Пробиотики, живі бактерії, які сприятливо впливають на здоров'я, визнані потенційними кандидатами на заміну антибіотиків завдяки здатності деяких бактерій захищати організм від бактеріальних і вірусних інфекцій. Інгібування бактеріальної адгезії, посилення функції слизового бар'єру, модуляція імунної системи та секреція антимікробних метаболітів є основними механізмами, запропонованими для пояснення протиінфекційної активності пробіотиків [1].

Пробиотики на основі *Bacillus* є особливими, оскільки всі комерційні препарати містять не вегетативні клітини, а метаболічно спокійні спори. Для цих організмів спороутворення є стратегією виживання, оскільки спори є надзвичайно стабільними клітинами, стійкими до суворих умов, таких як високі температури, низький рН, відсутність води та поживних речовин, присутність літичних ферментів. У відповідь на поновлену присутність води, поживних речовин і сприятливих умов навколишнього середовища спори проростають, утворюючи вегетативні клітини, здатні рости і, зрештою, знову утворювати спори. Крім того, завдяки своїм стійким властивостям, спори *Bacillus* поширені в природі і можуть бути ізольовані від звичайних і екстремальних середовищ. У кишківнику деякі з проковтнутих спор проростають, а клітини, що утворилися в результаті проростання, ростуть і тимчасово колонізують цю нішу, перш ніж знову утворити спори в кінцевій частині кишківника і залишати організм у вигляді спор. Проквітнуті спори різних видів *Bacillus* мають благотворний вплив на здоров'я і забезпечують захист від бактеріальних і вірусних інфекцій [2].

Важливе значення для організму людини відіграє здатність *Bacillus subtilis* впливати на різні ланки неспецифічного і специфічного імунітету, підвищуючи резистентність організму до різних патогенів бактеріального, вірусного і грибкового походження. *Bacillus subtilis* посилює імуномодулюючі властивості, здатний активувати продукування інтерферону. Це дозволяє рекомендувати його для профілактики й лікування сезонних спалахів гострих респіраторних вірусних інфекцій та

кишкових інфекцій, рецидивуючих респіраторних і хронічних інфекцій у дітей та дорослих [3].

Перевага *B. coagulans* полягає в тому, що він є спороутворюючим пробіотичним штамом і дуже стійким до суворих виробничих процесів, що дозволяє включати його в будь-яку ЛФ без втрати життєздатності [4].

Вчені Північно-Західного політехнічного університету Китаю повідомляють, що ліпопептиди *Bacillus*, які містять циклічну структуру, утворену 7-10 амінокислотами (включаючи 2-4 D-амінокислоти) і бета-гідроксижирну кислоту з 13-19 атомами C. Ці ліпопептиди *Bacillus* демонструють різноманітну біологічну активність, включаючи взаємодію з біоплівками, а також протигрибкові, протизапальні, протипухлинні, антивірусні та антитромбоцитарні властивості. Численні дії ліпопептидів стимулювали значний інтерес до використання цих ліпопептидів для використання в якості антибіотиків, кормових добавок, протипухлинних засобів, невідкладних тромболітичних терапевтичних засобів і систем доставки ліків [5].

Тісно пов'язаний із родом *Lactobacillus*, рід *Bacillus* включає грампозитивні, паличкоподібні, спороутворюючі, аеробні або факультативно анаеробні види, такі як *B. Coagulans*, *B. subtilis*, *B. Licheniformis*, *B. Indicus* і *B. clausii*. Незважаючи на те, що вони традиційно не вважаються природними мешканцями шлунково-кишкового тракту людини, дані вказують на те, що деякі види *Bacillus* можуть колонізувати кишковий епітелій, стираючи межу між резидентною та тимчасовою мікробіотою. Фундаментальні властивості нативної бактеріальної мікробіоти, які забезпечують виживання, не є суттєвими для видів *Bacillus*, які демонструють додаткові характеристики, такі як толерантність до кислот і жовчних солей у агресивному середовищі шлунково-кишкового тракту, що підтримує їх використання як пробіотиків. Спороутворюючі штами *Bacillus*, що входять до складу харчових продуктів і фармацевтичних препаратів, стабільні при переробці та зберіганні [6].

Вплив штамів *B. clausii* на імунні відповіді включає полегшення назальних симптомів під час алергічних реакцій, протизапальний ефект проти побічних ефектів терапії *Helicobacter pylori* на основі антибіотиків, і терапевтичний ефект проти інфекції сечовивідних шляхів [7].

У пацієнтів з рецидивуючими афтозними виразками та кандидозом ротової порожнини додаткове місцеве застосування має *B. clausii*. У поєднанні із тріамцинолоном, значно зменшується еритема, біль, молочниця в ротовій порожнині та відчуття печіння в роті порівняно з лікуванням лише тріамцинолоном. Це може бути пов'язано з утворенням біоплівки *Bacillus* в ротовій порожнині, яка перешкоджає росту інших мікроорганізмів і захищає слизову оболонку порожнини рота [8].

Пробіотики – це корисні мікроорганізми, використання яких з'являється як альтернативний або додатковий підхід до традиційного лікування захворювань, пов'язаних із біоплівкою. Лише конкретні пробіотичні штами виявилися успішними в пом'якшенні патологій, пов'язаних з біоплівкою, фокус досліджень змістився з мікробних штамів, пов'язаних з кишечником, і штамів, виділених із традиційної ферментованої їжі, на пробіотики, отримані з аутохтонних поверхонь слизової оболонки цільових ділянок, наприклад, корисні бактерії, виділені з порожнини рота для лікування пародонтиту.

На сьогоднішній день дослідження *Bacillus* показують, що пробіотики можуть мати клінічне профілактичне застосування в різних методах лікування, таких як протипухлинна, антиоксидантна, протиалергічна, зниження холестерину та антидіабетичні методи лікування. Спори *Bacillus*, будучи термостійкими, мають низку переваг перед видами, які не виробляють спори, такими як *Lactobacillus*, враховуючи те, що їх можна зберігати при кімнатній температурі у висушеному вигляді без будь-якого шкідливого впливу на життєздатність.

Bacillus polyfermenticus має холестеринзнижувальну активність, виявляє антиоксидантну та антимуtagenну дію, має сильні адгезивні властивості в товстій кишці та демонструє антиканцерогенну дію *in vitro* та *in vivo* [9].

Лікування пробіотичними штамами *B. clausii* викликає захисну дію проти інфекції ротавірусу (RV). Ротавірус зменшує ріст клітин у поєднанні з цитотоксичним ефектом, а пробіотичні штами *B. clausii* та їхні метаболіти здатні відновлювати проліферацію клітин, індукуючи перезапуск прогресії клітинного циклу та захищаючи від апоптозу, в RV-інфікованих ентероцитах людини. *B. clausii* разом із деякими іншими видами бактерій

виробляє бактеріоцини, які називаються лантибіотиками, які діють проти інших видів бактерій, націлюючись на проміжні ліпіди пептидоглікану в цитоплазматичній мембрані, що призводить до утворення спор і спричиняє лізис клітин.

B. clausii також використовується як допоміжний засіб при лікуванні гострого вірусного гастроентериту у дітей, зменшує тривалість і тяжкість діареї. У ентероцитній моделі ротавірусної інфекції людини *B. clausii* та їхні метаболіти сприятливо впливають на розвиток клітинного циклу, цілісність епітелію, проникність моношару ентероцитів та вроджену імунну відповідь [10].

Метаболіти *Bacillus* при введенні в запалене місце інфекції, пов'язане з біоплівкою, зменшують ступінь запалення і таким чином сприяють регенерації тканин. Хронічні рани, які важко загоюються, привертають велику увагу в усьому світі, оскільки їх лікування обмежене інфекціями та гіпоксією. Завдяки своїм властивостям *B. subtilis* може знищувати колонізовані патогенні бактерії та сприятиме загоєнню хронічних ран [11].

B. amyloliquefaciens здатний утворювати складні біоплівки, які можуть служити живими біологічними матеріалами для отримання різних функціональних біоматеріалів. До них належать поверхневі фактори росту, антибіотики, лізоцим і антимікробні пептиди для медичного застосування [12].

У лікарняних умовах *Acinetobacter* spp. є нозокоміальним патогеном, відомим тим, що він утворює міцні біоплівки та демонструє зростаючу стійкість до антибіотиків, що ускладнює лікування інфекцій, спричинених цим патогеном. Al-Dulaimi та ін. (2021) провели попереднє дослідження, оцінюючи потенційне використання пробіотичного штаму *B. amyloliquefaciens* B-1895 безклітинного супернатанту проти *Acinetobacter* spp. ізоляти з окремих клінічних випадків. Антимікробну дію та дію на біоплівки перевіряли окремо або в поєднанні з поліміксином E. Дослідження показало, що у високих концентраціях *B. amyloliquefaciens* B-1895 пригнічує ріст *Acinetobacter* spp. і утворення біоплівки. Комбінація поліміксину E та *B. amyloliquefaciens* показала синергетичний ефект із нижчими значеннями мінімальної інгібуючої концентрації і мінімальної інгібуючої концентрації біоплівки порівняно з

кожним агентом, що використовується окремо [13].

Пробіотики можуть мати різний вплив на організм господаря, включаючи зміни в мікробіомі кишечника, модуляцію імунної системи та виробництво біоактивних сполук. Механізми дії пробіотиків нового покоління на здоров'я кишечника, імунну функцію та інші результати для здоров'я можуть змінюватися залежно від конкретного штаму. Проте пробіотики мають широкий спектр корисних впливів на здоров'я кишечника та імунну систему. Вони виробляють такі корисні сполуки, як коротколанцюгові жирні кислоти і молочну кислоту, а також збільшують виробництво антимікробних пептидів, таких як лактобін А, курвацин А, ентероцин і педіоцин у кишківнику. Ці пептиди відіграють вирішальну роль у захисті від патогенних мікроорганізмів і допомагають підтримувати здорову мікробіоту кишківника, знищувати патогенні бактерії та зміцнювати імунну систему.

Пробіотики нового покоління можуть моделювати виробництво та секрецію жовчних кислот, які не тільки необхідні для перетравлення та всмоктування жирів, але також діють як сигнальні молекули в різних метаболічних процесах. Порушення регуляції метаболізму жовчних кислот пов'язане з кількома метаболічними та запальними порушеннями, і здатність пробіотиків модулювати цей процес має терапевтичний потенціал. Пробіотичні мікроорганізми конкурують з патогенними бактеріями за поживні речовини та простір у кишківнику, тим самим покращуючи вироблення слизу та зміцнюючи епітеліальний бар'єр кишечника, що призводить до зменшення росту шкідливих бактерій та сприяння здоровому мікробіому кишківника [14].

Пробіотики також можуть модулювати імунну систему, впливаючи на активність імунних клітин (Т-клітин і В-клітин) і регулюючи запальну відповідь. Крім того, допомагають зміцнити кишковий бар'єр, запобігаючи потраплянню шкідливих речовин в організм і покращуючи всмоктування поживних речовин, особливо в тонкому кишківнику.

Пробіотики як лікування інфекційних захворювань – це напрямок, який швидко розвивається, і зростає кількість доказів того, що певні пробіотики можуть допомогти підвищити природний захист організму від певних інфекцій. *Lactobacillus reuteri* має

антимікробну дію проти різних патогенних бактерій, включаючи *E. coli*, *S. Typhimurium* та *H. pylori*.

Lactobacillus reuteri стимулює вироблення антибактеріальних пептидів і посилює імунну відповідь на бактеріальні інфекції. *L. Reuteri* позитивно впливає на мікробіом кишківника та ріст корисних бактерій; позитивно впливає на імунну систему, посилюючи вироблення цитокінів і підвищуючи активність лейкоцитів. В свою чергу *L. rhamnosus* посилює імунну відповідь проти бактеріальних інфекцій і має захисний ефект проти інфекцій, спричинених *E. coli* та *Salmonella*.

Штам *L. Acidophilus* позитивно впливає на мікробіом кишківника, зменшуючи ріст патогенних бактерій і сприяючи росту корисних бактерій. Пробіотичні штами *B. lactis*, *B. longum* і *B. bifidum* посилюють імунну відповідь на вірусні інфекції та мають захисний ефект проти інфекцій, спричинених серотипами *Salmonella* та *E. coli* [15].

Коли вміст пробіотиків в організмі недостатній, організм страждає від таких проблем, як: розлад травлення, діарея, високий рівень холестерину в організмі, високий рівень ліпідів в крові, інфекції репродуктивної системи, схильність до алергії та поганий стан шкіри. Ефекти пробіотиків, що покращують стан шкіри, включають: запобігання фотостарінню (пригнічують розщеплення колагену), відбілювання шкіри (пригнічують вироблення меланіну та пригнічують діяльність тирозинази), антивіковий ефект (активність антиоксидант і пригнічення синтезу матриксної металопротеїнази-1 (ММР-1) для зменшення деградації колагену), зволоження шкіри (покращує шкірний бар'єр і зменшує TEWL), видалення запаху тіла (зменшує штами, пов'язані з утворенням запаху) і антихронологічне старіння (гальмує розпад клітин і подовжує клітинний цикл).

Lactobacillus та *Bifidobacterium*, можуть відновити кишковий гомеостаз шляхом поліпшення розладів кишкової мікробіоти та відновлення пошкодження слизової оболонки кишечника, а потім лікувати фенотип пошкодження шкіри, включаючи аномальну проліферацію та функцію клітин шкіри, пігментацію, зниження колагену, еластичних волокон, глікозаміноглікану і структурні порушення в дермі шляхом інгібування окислювального стресу, реакції запалення, імунного гомеостазу та інгібування

ремодельовання позаклітинного матриксу, зрештою лікуючи шкірні захворювання (акне, atopічний дерматит, псоріаз, себореїний дерматит, загоєння ран, фотостаріння та старіння шкіри і розацеа) [16].

З огляду на вищевикладене, вважаємо доцільним розглядати пробіотики як перспективний активний фармацевтичний інгредієнт для розробки нових ЛЗ для місцевого застосування.

Результати дослідження та їх обговорення. На фармацевтичному ринку України представлений широкий асортимент пробіотичних препаратів, до складу яких входять різні мікроорганізми. До них відносять *B.clausii*, *B.coagulans*, *B.subtillus*, *B.licheniformis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium breve*, *Saccharomyces Boulardii*.

Згідно даних Державного реєстру лікарських засобів, станом на 2024 рік в Україні зареєстровано двадцять три ЛЗ, які володіють пробіотичними властивостями [17,18,19].

Проаналізувавши ринок пробіотичних препаратів за країнами-виробниками ми з'ясували, що найбільше лікарських препаратів надходить з Італії – 30 %, з Франції та Німеччини – по 21 %, менше з Канади та Словенії – по 13 %, з Індії та Швейцарії лише по 4 %. Серед них відсутні ЛЗ, які виробляються в Україні (рис.1).

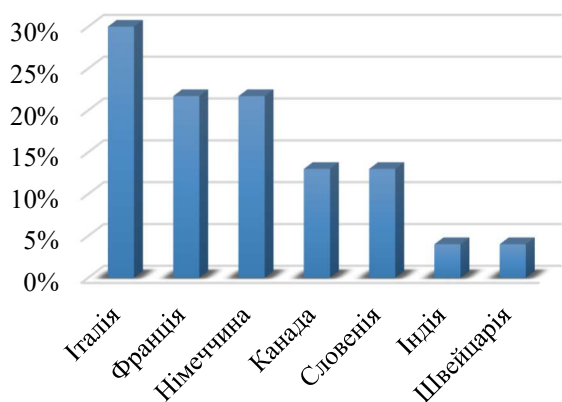


Рисунок 1. Аналіз ринку пробіотичних лікарських засобів за країною-виробником

Аналіз асортименту пробіотиків, які сприяють відновленню мікрофлори від іноземних країн-виробників, показав, що найбільше ЛЗ надходить від компаній Опелла Хелскеа Італі – Італія, п'ять препаратів надходить від Біокодекс – Франція по три

лікарські засоби від Ардейфарм ГмбХ – Німеччина, Фармасайнс – Канада, Сандоз Фармасьютікалз – Словенія, по одній позиції одержується від Меркле ГмбХ – Німеччина, СимбіоФарм ГмбХ – Німеччина, Медінова АГ – Швейцарія та Мілі Хелскере Лімітед – Індія (рис. 2).

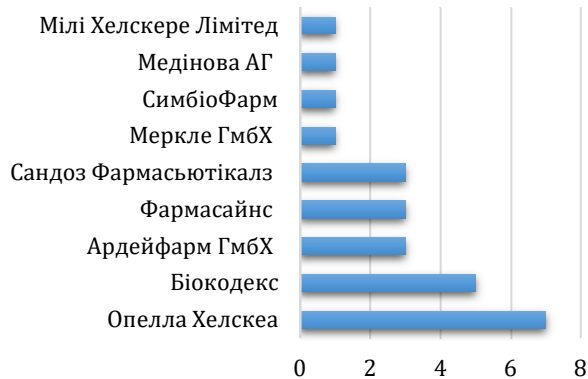


Рисунок 2. Аналіз ринку пробіотичних ЛЗ за підприємствами-виробниками

Проаналізувавши ринок було встановлено, що із двадцяти трьох лікарських засобів зареєстрованих в Україні 43,5 % – комбіновані, а 56,5 % є монопрепаратами. Серед монопрепаратів преважають лікарські засоби до складу яких входять суміші спор полірезистентного штаму *Bacillus clausii* – 54 %, на другому місці препарати, що містять *Saccharomyces boulardii* – 31 %, найменше представлено лікарських засобів із *Escherichia coli* – 15 %.

До складу комбінованих лікарських засобів, входять комбінації суміші пробіотиків *Lactobacillus acidophilus* та *Bifidobacterium animalis* – 30 %, а також преважають комбінації *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus salivarius* – 40 %, рідше зустрічаються суміші *Bacillus coagulans* і *Lactobacillus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* та штами *Escherichia coli* по 10 % кожного.

Структурний аналіз пробіотиків за АТС класифікацією показав, що близько 87 % ЛЗ, належать до АТС-групи А «Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм», 9 % до групи G «Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони», і решта 4 % належить до групи L «Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби».

Проведений внутрішньогруповий аналіз показав, що досліджувана категорія ЛЗ належить до двох підгруп АТС-групи G: G01 «Протимікробні та антисептичні засоби, що

застосовуються в гінекології» і G02 «Інші гінекологічні засоби», більшість ЛЗ належить до підгрупи A07 «Антидіарейні препарати; засоби, що застосовуються для лікування інфекційно-запальних захворювань кишечнику» також один ЛЗ належить до підгрупи L03 «Імуностимулятори».

Сегментація асортименту за видом лікарської форми (ЛФ) показала, що на фармацевтичному ринку серед пробіотичних лікарських засобів домінують тверді ЛФ – 69,5 %, другу позицію займають рідкі ЛФ – 30,5 %.

Серед твердих ЛФ найбільш поширені капсули для орального застосування – 48 % та порошки для орального застосування – 13 %, рідше зустрічаються таблетки та капсули з пробіотиками для вагінального застосування – по 4 %. Рідкі ЛФ включають в себе суспензії для внутрішнього застосування – 22 %, та краплі оральні – 9 % (Рис.3).



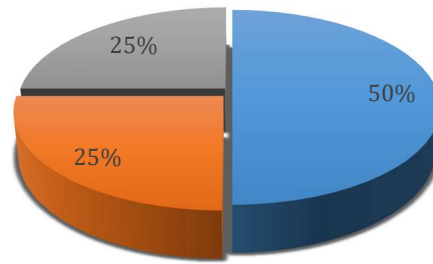
Рисунок 3. Аналіз ринку пробіотичних ЛЗ за видом ЛФ

Отримані результати, показали, що серед пробіотичних ЛЗ зареєстрованих на ринку України переважають препарати, для внутрішнього застосування і використовуються для лікування і профілактики захворювань ШКТ людини, а також для підтримки імунної системи.

Враховуючи, різноманітні властивості пробіотиків, а саме їх здатність прискорювати відновлення та загоєння шкірних ран є

доцільним розглядати препарати на основі пробіотичних бактерій для місцевого застосування.

Станом на 2024 рік на фармацевтичному ринку існує чотири засоби для місцевого застосування до складу яких входять штами пробіотичних бактерій *Bacillus subtilis* і *Bacillus megatherium*. Проаналізувавши вид ЛФ було з'ясовано, що серед засобів з пробіотиками для місцевого застосування переважають наскірні спреї-50%, рідше зустрічаються аерозоль та крем з пробіотиками – по 25% (Рис.4).



■ Нашкірний спрей ■ Крем ■ Аерозоль

Рисунок 4. Аналіз ринку пробіотиків для місцевого застосування за видом ЛФ

Висновки

1. Згідно даних Державного реєстру лікарських засобів, станом на 2024 рік в Україні зареєстровано двадцять три ЛЗ, які володіють пробіотичними властивостями.

2. Проаналізувавши ринок було встановлено, що із 23 ЛЗ, зареєстрованих в Україні, 43,5% – комбіновані, а 56,5 % є монопрепаратами.

3. Структурний аналіз пробіотиків за АТС класифікацією показав, що близько 87 % ЛЗ, належать до АТС-групи А «Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм», близько 9% до групи G «Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони», і решта 4 % належить до групи L «Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби».

4. Сегментація асортименту за видом ЛФ показала, що на фармацевтичному ринку серед пробіотичних ЛЗ домінують тверді ЛФ – 69,5%, другу позицію займають рідкі ЛФ – 30,5 %.

5. Станом на 2024 рік на фармацевтичному ринку існує чотири засоби для місцевого застосування, до складу яких входять штами пробіотичних бактерій *Bacillus subtilis* і *Bacillus megatherium*.

Перспективи подальшого дослідження. Проаналізувавши фармацевтичний ринок України щодо ЛЗ з пробіотичними активними фармацевтичними інгредієнтами, встановлено, що усі ЛЗ є іноземного виробництва, що створює необхідні умови для фармацевтичної

розробки вітчизняних препаратів. Оскільки сьогодні залишається актуальним пошук нових, ефективних препаратів для лікування ран та опіків, є доцільним розглядати пробіотики як перспективний інгредієнт для розробки нових ЛЗ для місцевого застосування.

Література

1. Antibiotics resistance is the quintessential One Health issue / T. P. Robinson et al. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016. Vol. 110, no. 7. P. 377–380.
2. Probiotics as an Alternative to Antibiotics: Genomic and Physiological Characterization of Aerobic Spore Formers from the Human Intestine / M. Vittoria et al. *Microorganisms*. 2023. Vol. 11, no. 8. P. 1978.
3. Bacillus subtilis Improves Immunity and Disease Resistance in Rabbits / M. Guo et al. *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol. 8.
4. Evaluation of the Effect of Probiotic Bacillus coagulans Unique IS2 on Mutans Streptococci and Lactobacilli Levels in Saliva and Plaque: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study in Children / M. Ratna Sudha et al. *International Journal of Dentistry*. 2020. Vol. 2020. P. 1–8.
5. Biological activity of lipopeptides from Bacillus / H. Zhao et al. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2017. Vol. 101, no. 15. P. 5951–5960.
6. Bacillus clausii for Gastrointestinal Disorders: A Narrative Literature Review / C. P. Acosta-Rodríguez-Bueno et al. *Advances in Therapy*. 2022.
7. Lee N.-K., Kim W.-S., Paik H.-D. Bacillus strains as human probiotics: characterization, safety, microbiome, and probiotic carrier. *Food Science and Biotechnology*. 2019. Vol. 28, no. 5. P. 1297–1305.
8. Effect of Probiotics on Oral Candidiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Mundula et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, no. 10. P. 2449.
9. The prophylactic effect of probiotic Bacillus polyfermenticus KU3 against cancer cells / N.-K. Lee et al. *Journal of Functional Foods*. 2015. Vol. 14. P. 513–518.

10. Protective action of Bacillus clausii probiotic strains in an in vitro model of Rotavirus infection / L. Paparo et al. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10, no. 1.
11. Mimicking biofilm formation and development: Recent progress in in vitro and in vivo biofilm models / I. Guzmán-Soto et al. *iScience*. 2021. Vol. 24, no. 5. P. 102443.
12. Zalila-Kolsi I., Ben-Mahmoud A., Al-Barazie R. Bacillus amyloliquefaciens: Harnessing Its Potential for Industrial, Medical, and Agricultural Applications—A Comprehensive Review. *Microorganisms*. 2023. Vol. 11, no. 9. P. 2215.
13. Antimicrobial and Anti-Biofilm Activity of Polymyxin E Alone and in Combination with Probiotic Strains of Bacillus subtilis KATMIRA1933 and Bacillus amyloliquefaciens B-1895 against Clinical Isolates of Selected Acinetobacter spp.: A Preliminary Study / M. AL-Dulaimi et al. *Pathogens*. 2021. Vol. 10, no. 12. P. 1574.
14. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases / S.-K. Kim et al. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2019. Vol. 29, no. 9. P. 1335–1340.
15. Abouelela M. E., Helmy Y. A. Next-Generation Probiotics as Novel Therapeutics for Improving Human Health: Current Trends and Future Perspectives. *Microorganisms*. 2024. Vol. 12, no. 3. P. 430.
16. The Role of Probiotics in Skin Health and Related Gut–Skin Axis: A Review / T. Gao et al. *Nutrients*. 2023. Vol. 15, no. 14. P. 3123.
17. <http://www.drlz.com.ua>.
18. <https://compendium.com.ua/uk>.
19. <https://tabletki.ua>.

References

1. Robinson, T. P., Bu, D. P., Carrique-Mas, J., Fèvre, E. M., Gilbert, M., Grace, D., Hay, S. I., Jiwakanon, J., Kakkar, M., Kariuki, S., Laxminarayan, R., Lubroth, J., Magnusson, U., Thi Ngoc, P., Van Boeckel, T. P., & Woolhouse, M. E. J. (2016). Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 110(7), 377–380
2. Vittoria, M., Saggese, A., Istitato, R., Baccigalupi, L., & Ricca, E. (2023). Probiotics as an Alternative to Antibiotics: Genomic and Physiological Characterization of Aerobic Spore Formers from the Human Intestine. *Microorganisms*, 11(8), 1978.
3. Guo, M., Wu, F., Hao, G., Qi, Q., Li, R., Li, N., Wei, L., & Chai, T. (2017). Bacillus subtilis Improves

Immunity and Disease Resistance in Rabbits. *Frontiers in Immunology*, 8.

4. Ratna Sudha, M., Neelamraju, J., Surendra Reddy, M., & Kumar, M. (2020). Evaluation of the Effect of Probiotic Bacillus coagulans Unique IS2 on Mutans Streptococci and Lactobacilli Levels in Saliva and Plaque: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study in Children. *International Journal of Dentistry*, 2020, 1–8.
5. Zhao, H., Shao, D., Jiang, C., Shi, J., Li, Q., Huang, Q., Rajoka, M. S. R., Yang, H., & Jin, M. (2017). Biological activity of lipopeptides from Bacillus. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 101(15), 5951–5960.
6. Acosta-Rodríguez-Bueno, C. P., Abreu y Abreu, A. T., Guarner, F., Guno, M. J. V., Pehlivanoglu, E.,

- & Perez, M. (2022). *Bacillus clausii* for Gastrointestinal Disorders: A Narrative Literature Review. *Advances in Therapy*.
7. Lee, N.-K., Kim, W.-S., & Paik, H.-D. (2019). *Bacillus* strains as human probiotics: characterization, safety, microbiome, and probiotic carrier. *Food Science and Biotechnology*, 28(5), 1297–1305.
 8. Mundula, T., Ricci, F., Barbetta, B., Baccini, M., & Amedei, A. (2019). Effect of Probiotics on Oral Candidiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 11(10), 2449.
 9. Lee, N.-K., Son, S.-H., Jeon, E. B., Jung, G. H., Lee, J.-Y., & Paik, H.-D. (2015). The prophylactic effect of probiotic *Bacillus polyfermenticus* KU3 against cancer cells. *Journal of Functional Foods*, 14, 513–518.
 10. Paparo, L., Tripodi, L., Bruno, C., Pisapia, L., Damiano, C., Pastore, L., & Berni Canani, R. (2020). Protective action of *Bacillus clausii* probiotic strains in an in vitro model of Rotavirus infection. *Scientific Reports*, 10(1).
 11. Guzmán-Soto, I., McTiernan, C., Gonzalez-Gomez, M., Ross, A., Gupta, K., Suuronen, E. J., Mah, T.-F., Griffith, M., & Alarcon, E. I. (2021). Mimicking biofilm formation and development: Recent progress in in vitro and in vivo biofilm models. *iScience*, 24(5), 102443.
 12. Zalila-Kolsi, I., Ben-Mahmoud, A., & Al-Barazie, R. (2023). *Bacillus amyloliquefaciens*: Harnessing Its Potential for Industrial, Medical, and Agricultural Applications—A Comprehensive Review. *Microorganisms*, 11(9), 2215.
 13. AL-Dulaimi, M., Algburi, A., Abdelhameed, A., Mazanko, M. S., Rudoy, D. V., Ermakov, A. M., & Chikindas, M. L. (2021). Antimicrobial and Anti-Biofilm Activity of Polymyxin E Alone and in Combination with Probiotic Strains of *Bacillus subtilis* KATMIRA1933 and *Bacillus amyloliquefaciens* B-1895 against Clinical Isolates of Selected *Acinetobacter* spp.: A Preliminary Study. *Pathogens*, 10(12), 1574.
 14. Kim, S.-K., Guevarra, R. B., Kim, Y.-T., Kwon, J., Kim, H., Cho, J. H., Kim, H. B., & Lee, J.-H. (2019). Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 29(9), 1335–1340.
 15. Abouelela, M. E., & Helmy, Y. A. (2024). Next-Generation Probiotics as Novel Therapeutics for Improving Human Health: Current Trends and Future Perspectives. *Microorganisms*, 12(3), 430.
 16. Gao, T., Wang, X., Li, Y., & Ren, F. (2023). The Role of Probiotics in Skin Health and Related Gut-Skin Axis: A Review. *Nutrients*, 15(14), 3123.
 17. <http://www.drlz.com.ua>.
 18. <https://compendium.com.ua/uk>.
 19. <https://tabletki.ua>.

RESEARCH OF THE PHARMACEUTICAL MARKET ASSORTMENT OF MEDICINES WITH PROBIOTIC ACTIVITY CONTAINING BACTERIA OF THE GENUS *BACILLUS*, *LACTOBACILLUS* AND *BIFIDOBACTERIUM*

Zh. Polova¹, V. Tarasenko, T. Myronchuk, A. Polovyh

¹*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

²*Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine*

³*Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Introduction. Recently, interest in probiotic drugs has increased significantly, since they have a number of advantages, such as: the ability to balance beneficial bacteria in the gastrointestinal tract, is a safe remedy in the treatment of diarrhea, can improve a person's mental state, reduce the degree of allergy, help strengthen the immune system. Therefore, we consider it appropriate to consider probiotics as a promising ingredient for the development of new drugs for local use.

Purpose. Studying the range of the pharmaceutical market of medicinal products with probiotic activity containing bacteria of the genus *Bacillus*, *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*.

Materials and methods. During the research, the materials were: the State Register of Medicines, the tabletki.ua website, instructions for the medical use of drugs. Analytical and statistical methods of analysis were used during the study.

Results. According to the State Register of Medicines, as of 2024, 23 drugs with probiotic properties are registered in Ukraine. Among them there are no medicines manufactured in Ukraine. It is established that out of 23 medicinal products registered in Ukraine, 43,5 % are combined, and 56,5 % are monopreparations. Among monopreparations, drugs are preferred, which include mixtures of spores of the polyresistant strain *Bacillus clausii* – 54 %, in second place are drugs containing *Saccharomyces boulardii* – 31 %, the least represented are drugs with *Escherichia coli* – 15 %. The composition of combined medicines includes combinations of probiotics *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* – 30 %, as well as combinations of *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus salivarius* - 40%, less common mixtures of *Bacillus coagulans* and *Lactobacillus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli* strains of 10 % each. Structural analysis of probiotics by ATC-classification showed that about 87 % of drugs belonging to ATC group A «Agents affecting the digestive system and metabolism,» 9 % to group G «Agents affecting the genitourinary system and sex hormones,» and the remaining 4 % belong to group L «Antineoplastic and immunomodulatory agents». The conducted intra-group analysis showed that the studied category of drugs belongs to two subgroups of ATC-group G: G01 «Antimicrobial and antiseptic agents used in gynecology» and G02 «Other gynecological agents», most of the drugs belong to the subgroup A07

«Antidiarrheal drugs; agents used to treat infectious and inflammatory bowel diseases» also one drug belongs to the subgroup of the L03 «Immunostimulants». Segmentation of the assortment by type of dosage forms showed that solid dosage forms dominate the pharmaceutical market among probiotic drugs – 69,5 %, liquid dosage forms occupy the second position – 30,5 %. Among solid dosage forms, the most common are capsules for oral use – 48 % and powders for oral use – 13 %, less common are tablets and capsules with probiotics for vaginal use – 4 % each. Liquid dosage forms include suspensions for internal use – 22 %, and drops oral – 9 %. There are four topical agents comprising strains of probiotic bacteria *Bacillus subtilis* and *Bacillus megatherium*. After analyzing the type of dosage forms, it was found that among the means with probiotics for topical use, 50 % of cutaneous sprays predominate, 25 % are aerosol and cream with probiotics.

Conclusions. Having analyzed the pharmaceutical market of Ukraine in terms of medicines with probiotic active pharmaceutical ingredients, it was established that all medicines are of foreign production, which creates the necessary conditions for the pharmaceutical development of domestic drugs. Among the studied drugs, drugs predominate, which are used for disorders of the gastrointestinal tract – 85 %, and only 15% are used to treat wounds and burns. Since the search for new, effective drugs for the treatment of wounds and burns remains relevant today, it is advisable to consider probiotics as a promising ingredient for the development of new drugs for local use.

Keywords: probiotics, *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, drugs, active pharmaceutical ingredient, technology, dosage forms.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Полова Жанна Миколаївна^{A,B,C,D,E} – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет ім.О.О. Богомольця, м. Київ. <https://orcid.org/0000-0002-1874-2841>. E-mail: zpolova@ukr.net.

Тарасенко Вікторія Олександрівна^{A,B,C,D,E} – доктор фармацевтичних наук, професор, професор кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія, м. Київ. <https://orcid.org/0000-0002-3614-6752>. E-mail: vika_tarasenko83@ukr.net.

Мирончук Тетяна Миколаївна^{B,D} – магістр фармації, асистент кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця, м. Київ. <https://orcid.org/0009-0000-3078-5855>. E-mail: mironcuktatana74@gmail.com.

Половий Андрій Сергійович^{A,D} – лікар-інтерн, ДУ Інститут травматології та ортопедії НАМНУ, м. Київ. <https://orcid.org/0009-0007-9849-8968>. E-mail: andru.polovoy@ukr.net.

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних;

D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті.

Information about the authors:

Zhanna Polova, Doctor Science of Pharmacy, Prof., Head of the Department of pharmacy and industrial technology of drugs, ogomolets National Medical University, Kyiv. <https://orcid.org/0000-0002-1874-2841>. E-mail: zpolova@ukr.net.

Tarasenko Viktoriya, Doctor Science of Pharmacy, Prof., of Military Pharmacy Department, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv. <https://orcid.org/0000-0002-3614-6752>. E-mail: vika_tarasenko83@ukr.net.

Myronchuk Tetiana, master of pharmacy, assistant of the Department of pharmacy and industrial technology of drugs, National Medical University, Kyiv. <https://orcid.org/0009-0000-3078-5855>. E-mail: mironcuktatana74@gmail.com.

Andrii Polovyi, intern doctor, Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv. <https://orcid.org/0009-0007-9849-8968>. E-mail: andru.polovoy@ukr.net.

A – research concept and design; B – data collection; C – data analysis and interpretation;

D – writing an article; E – article editing; F – final approval of the article

Адреса для листування: вулиця Євгена Чикаленка, 22, м. Київ.

