

Липей Іван Михайлович,
аспірант кафедри медико-біологічних дисциплін,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0009-0005-2743-4911
м. Ужгород, Україна

Бойко Надія Володимирівна,
доктор біологічних наук, професор,
завідувачка кафедри медико-біологічних дисциплін,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0000-0002-2467-7513
м. Ужгород, Україна

ФАРМАКОДИНАМІЧНІ ТА ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ РЕАКЦІЇ У ЗАСТОСУВАННІ НОВІТНІХ БІОПРЕПАРАТІВ (ПРОБІОТИКІВ)

Вступ. Сучасна фармакотерапія дедалі частіше розглядає пробіотики не лише як засіб корекції мікробіоти, а й як біотерапевтичні агенти, здатні впливати на фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських засобів. Механізми цих взаємодій і їх клінічна значущість ще недостатньо вивчені. З огляду на зростання використання препаратів із вузьким терапевтичним вікном та доступність пробіотиків, дослідження таких ефектів є актуальним завданням.

Мета роботи: проаналізувати вплив пробіотиків на фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики лікарських засобів через систематизацію актуальних літературних даних.

Матеріали та методи. Проведено аналіз публікацій із баз PubMed, Scopus, Web of Science та вітчизняних джерел за 10 років. Відібрано джерела за ключовими словами: «probiotics», «pharmacokinetics», «drug metabolism», «мікробіом» тощо. Методи дослідження – контент-аналіз та порівняння результатів клінічних і доклінічних робіт.

Результати та обговорення. Пробіотики здатні змінювати активність ферментів (CYP450, GST, UGT), регулювати експресію транспортерів (P-gp, OATP), впливати на мікробні ферменти (β-глюкуронідази, редуктази). Це може змінювати біодоступність, токсичність і ефективність препаратів – від L-ДОФА до хімотерапевтичних засобів. Виявлено як позитивні ефекти (зменшення токсичності іринотекану), так і ризики (зниження ефективності дигоксину, вплив на рівень такролімусу). Деякі реакції залежать від виду або штаму пробіотика.

Висновки. Пробіотики можуть істотно впливати на фармакологічні параметри ліків, що слід враховувати при індивідуалізації терапії. Необхідні подальші дослідження та розробка клінічних рекомендацій щодо їх застосування.

Ключові слова: пробіотики, фармакокінетика, фармакодинаміка, мікробіота, метаболізм ліків, лікарська взаємодія.

Lypey Ivan Mykhailovych, Postgraduate Student at the Department of Medical and Biological Disciplines, Uzhhorod National University, ORCID ID: 0009-0005-2743-4911, Uzhhorod, Ukraine

Boyko Nadiya Volodymyrivna, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Medical and Biological Disciplines, Uzhhorod National University, ORCID ID: 0000-0002-2467-7513, Uzhhorod, Ukraine

PHARMACODYNAMIC AND PHARMACOKINETIC REACTIONS IN THE USE OF NEXT-GENERATION BIOTHERAPEUTICS (PROBIOTICS)

Introduction. Modern pharmacotherapy increasingly views probiotics not only as tools for microbiota correction but also as potentially active biotherapeutic agents capable of influencing the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. However, the mechanisms and clinical significance of these interactions remain insufficiently studied. Given the growing use of drugs with narrow therapeutic windows and the wide availability of probiotic products, investigating such effects is a relevant task for clinical pharmacology and biopharmaceutics.

Objective of the research: To analyze the impact of probiotics on the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of drugs through a systematic review of recent literature.

Materials and Methods. A literature analysis was conducted using publications from PubMed, Scopus, Web of Science, and national sources over the past 10 years. Sources were selected using keywords such as “probiotics,” “pharmacokinetics,” “drug metabolism,” “microbiota,” and related terms. The study methods included content analysis and comparative analysis of clinical and preclinical data.

Results and Discussion. Probiotics can alter the activity of metabolic enzymes (CYP450, GST, UGT), regulate transporter expression (P-gp, OATP), and modulate microbial enzymes (β-glucuronidases, azoreductases, nitroreductases). These changes can affect drug bioavailability, toxicity, and efficacy—for example, with L-DOPA, gliclazide, and chemotherapy agents. Both beneficial effects (e.g., reduced irinotecan toxicity, enhanced PD-1 inhibitor efficacy) and risks (e.g., decreased digoxin efficacy, altered tacrolimus levels) have been reported. Some effects are strain-specific.

Conclusions. Probiotics can significantly influence the pharmacological properties of drugs, and these effects should be considered in personalized therapy. Further research is needed to standardize evaluation approaches and develop clinical guidelines for combining probiotics with specific drug classes.

Key words: probiotics, pharmacokinetics, pharmacodynamics, microbiota, drug metabolism, drug interaction.

© Липей І. М., Бойко Н. В., 2025
Стаття поширюється на умовах ліцензії CC BY 4.0

Вступ. У сучасних умовах інтенсивного розвитку біофармацевтичної науки та персоналізованої медицини пробіотики дедалі частіше розглядаються не лише як елементи нутрицевтичної підтримки, а як активні терапевтичні агенти, здатні впливати на фармакологічну дію лікарських засобів. Сучасні дослідження переконливо свідчать, що вплив пробіотиків виходить далеко за межі регуляції мікробіоти кишечника, охоплюючи метаболічні, імунологічні, нейрогуморальні та навіть епігенетичні механізми [3, 6].

Поява пробіотиків наступного покоління (Next-Generation Probiotics), що розробляються із застосуванням біоінженерії та інструментів синтетичної біології, відзначила суттєвий зсув у концепції пробіотичних засобів: від харчових добавок до живих біотерапевтичних агентів (Live Biotherapeutic Products) з цілеспрямованою фармакологічною дією [4, 6, 12]. Однак, попри активні розробки, залишаються відкритими питання, пов'язані з їхньою взаємодією з лікарськими засобами, зокрема фармакокінетичними та фармакодинамічними реакціями, що мають критичне значення для безпеки та ефективності комбінованої терапії.

Згідно з останніми публікаціями, пробіотики можуть змінювати експресію печінкових ферментів першої та другої фази (CYP450, GST, UGT), модуляцію транспортних білків (P-gr, OATP) або активність мікробних ферментів, що беруть участь у метаболізмі препаратів [14, 22, 27]. Такі взаємодії можуть проявлятися як підвищенням біодоступності лікарських засобів (наприклад, аміодарону, розувастатину), так і зниженням терапевтичної дії (наприклад, дигоксину, такролімусу) [20, 23, 25]. З іншого боку, пробіотики також демонструють фармакодинамічні ефекти через активацію сигнальних шляхів (PI3K/Akt, Nrf2, MAPK), імуномодуючу дію (підвищення рівня IL-10, IFN- β), зниження запальних маркерів та навіть посилення ефективності імунотерапії [3, 6, 10, 19].

Попри наявність окремих оглядових і експериментальних праць, таких як дослідження Abouelela & Helmu щодо перспектив NGP [6], комплексного аналізу з фокусом на фармакокінетичні та фармакодинамічні реакції пробіотиків нового покоління у взаємодії з лікарськими засобами в медичній літературі все ще бракує. Особливо слабо вивченими залишаються механізми специфічних штамозалежних ефектів, межа між користю та ризиком, а також перспективи оптимізації терапевтичних схем.

Методологія дослідження ґрунтувалася на структурованому аналізі рецензованих публікацій, зібраних із баз даних PubMed, Scopus та Web of Science за останні 10 років. Було проаналізовано 25+ джерел, серед яких пріоритет надавався клінічним дослідженням, *in vivo* експериментам, роботам з біоінженерії пробіотиків та фармакокінетичних моделювань.

Виклад основного матеріалу дослідження. Пробиотики, згідно з визначенням Міжнародної наукової асоціації пробіотиків та пребіотиків (ISAPP), є живими мікроорганізмами, які при адекватному введенні приносять користь для здоров'я людини [1]. Це визначення охоплює сутність сучасного уявлення

про пробіотики як біопрепарати, що базуються на життєздатних мікроорганізмах – переважно бактеріях роду *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* та дріжджах *Saccharomyces*. Ці організми володіють властивістю підтримувати фізіологічну рівновагу мікробіому, модуляції імунної відповіді, бар'єрної функції слизової оболонки кишечника та, як свідчать численні дослідження, здатні впливати на ефективність традиційних лікарських засобів. Традиційно пробіотики асоціювались із харчовими продуктами, такими як йогурти, ферментовані овочі, або дієтичними добавками [2]. Однак останніми роками їхня роль значно розширилася, і зараз вони розглядаються як потенційні фармакологічні агенти – живі біотерапевтичні продукти, здатні впливати на функціонування організму не лише локально в кишківнику, але й системно.

Джерелом сучасних пробіотичних штамів найчастіше є мікробіота здорової людини – зокрема, вміст товстого або тонкого кишечника, грудне молоко або слизові оболонки. Ключовим критерієм для їхнього використання є адгезивна здатність до епітеліальних клітин шлунково-кишкового тракту, що є передумовою тривалого колонізування і взаємодії з організмом хазяїна [3].

До звичайних пробіотиків належать штами, що історично використовувалися у харчовій та медичній практиці. Серед них переважають представники родів *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, а також *Saccharomyces boulardii* [4]. У зв'язку з розвитком молекулярної біології та геномних технологій, з'явилася можливість не лише виділяти нові пробіотичні мікроорганізми з мікробіоти людини, але й модифікувати відомі штами з метою підвищення їхньої терапевтичної ефективності. Наприклад, штами *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588, *Faecalibacterium prausnitzii* або *Bacteroides xylanisolvens* DSM 23694 наразі активно вивчаються як потенційні кандидати для застосування в якості пробіотиків. Особливу увагу привертає *Akkermansia muciniphila* – анаеробна грамнегативна бактерія, яка є представником нормальної мікрофлори товстої кишки і володіє властивостями, що потенційно дозволяють застосовувати її у лікуванні метаболічного синдрому та ожиріння [5].

Новітнім етапом у розвитку пробіотичних технологій стало створення пробіотиків наступного покоління. NGP – це спеціально підібрані або генетично модифіковані мікроорганізми, які мають чітко визначений механізм дії, високоспецифічну мішень дії, і можуть виконувати функції доставки біологічно активних речовин або самостійно продукувати такі речовини [6]. Прикладом може слугувати генетично модифікований *Lactococcus lactis*, здатний синтезувати елафін – інгібітор серинової протеази, що знижує запальні процеси у товстій кишці при експериментальному коліті [7]. Інші штами того ж мікроорганізму були модифіковані для експресії протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 або терапевтичного білка фактору трилісника 1, з метою лікування імунних або онкологічних патологій. Ще один приклад – створення специфічних штамів *Escherichia coli*, зокрема

SLIC-штамів, які після колонізації пухлинних клітин здатні спонтанно лізуватися, вивільняючи нанотіла, спрямовані на інгібування PD-L1 та CTLA-4, що потенційно може посилювати протипухлинну імунну відповідь [8, 9].

Особливу перспективу у розвитку терапевтичного використання пробіотиків становлять нанопробіотики. Вони поєднують пробіотичні штами з нанотехнологіями з метою захисту бактерій під час проходження через агресивне середовище шлунково-кишкового тракту. Наприклад, нанокапсулювання *L. plantarum* або *L. acidophilus* у полівініловий спирт чи хітозан дозволяє підвищити їхню стабільність, життєздатність і доставку до місця дії [10]. Цей підхід відкриває нові можливості для адресного транспортування пробіотичних мікроорганізмів та активних компонентів.

Завдяки сучасним методам глибокого секвенування, біоінформатики та синтетичної біології, стало можливим виявлення мікроорганізмів, що ніколи раніше не використовувались у фармацевтичній чи харчовій промисловості, однак потенційно здатні надавати терапевтичну дію. Саме ці організми стали основою для розробки живих біотерапевтичних продуктів (LBP), що, на відміну від традиційних пробіотиків, не позиціонуються як добавки, а як ліки, які підлягають фармацевтичній регуляції, проходять доклінічні та клінічні випробування, включаючи дослідження фармакокінетики та фармакодинаміки. LBP створюються з урахуванням специфіки захворювання, що лікується, і мають вузьку спрямованість дії. При цьому оцінюється не лише їхня безпека, а й специфічна активність щодо визначених мішеней, таких як імунні клітини, метаболічні шляхи чи рецептори епітеліальних тканин [11].

Незважаючи на переваги, пробіотики наступного покоління мають також ряд викликів. Основним є відсутність історії тривалого клінічного використання, що обмежує дані щодо їх довгострокової безпеки [12]. Крім того, більшість NGP потребують індивідуальної характеристики кожного штаму, включаючи його генетичну стабільність, токсикологічний профіль і потенціал взаємодії з лікарськими засобами. Варто зазначити, що пробіотики нового покоління не є універсальними і потребують персоналізованого підходу – з урахуванням мікробіотного профілю конкретного пацієнта.

Сьогодні пробіотики представлені у найрізноманітніших формах – як дієтичні добавки, функціональні продукти, медичні засоби харчування, живі біотерапевтичні продукти або лікарські препарати [13]. Однак тільки пробіотики наступного покоління та живі біотерапевтичні агенти потенційно можуть бути інтегровані у сучасні фармакотерапевтичні протоколи. Їхня здатність впливати на фармакокінетичні показники, знижувати оксидативний стрес, модуляцію запальних шляхів, а також запобігання нейродегенеративним, метаболічним і вірусним захворюванням робить їх цінною складовою майбутньої медицини.

Фармакокінетичні реакції, що супроводжують застосування пробіотичних біопрепаратів, охоплюють низку важливих змін у процесах абсорбції, мета-

болізму, розподілу та виведення лікарських засобів. Пробиотики, як біоактивні агенти, мають здатність модулювати метаболічну активність кишкової мікробіоти, що, у свою чергу, змінює ферментативну активність, пов'язану з біотрансформацією медикаментів. Встановлено, що окремі пробіотичні штами можуть змінювати експресію ферментів печінки, таких як CYP3A11, CYP2C29, а також ферментів фази II – глутатіон-S-трансфераз (GST), глутатіонпероксидази (GPX) та сульфотрансфераз (SULT), змінюючи фармакокінетику широкого спектра препаратів [14].

Колонізація шлунково-кишкового тракту штамами *Bacteroides thetaiotaomicron* спричиняє значне зниження експресії білка множинної лікарської стійкості Mdr1a та ферменту GST [15]. У той час як *E. coli* та *Bifidobacterium infantis* навпаки – збільшують їхню активність, що свідчить про істотну різницю між фармакокінетичними реакціями, зумовленими різними пробіотичними штамами [10]. Також *Lactobacillus GG* підвищує експресію GST класів μ та ρ , що має терапевтичне значення, зокрема при запальних захворюваннях кишечника [16].

Крім того, пробіотики здатні впливати на біодоступність лікарських засобів через зміну pH, секреції слизу, часу транзиту та активності транспортних білків у кишечнику. Наприклад, штаму *Lactobacillus plantarum* сприяє підвищенню біодоступності амлодипіну, блокатора кальцієвих каналів, за рахунок активації АТФ-залежних транспортерів та покращення мікроциркуляції [17].

Пробиотики також можуть змінювати активність кишкових ферментів, відповідальних за метаболізм ліків. Вплив пробіотичного коктейлю, що включає *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *B. bifidum*, сприяв підвищенню рівня глутатіону та активності GST, що потенційно може зменшити токсичність лікарських засобів при гострих станах, наприклад, панкреатиті [18].

Взаємодія з препаратами ЦНС є особливо чутливою. Наприклад, *L. acidophilus* знижує активність нітроредуктаз та азоредуктаз, відповідальних за метаболізм нітразепаму, що сприяє зменшенню токсичності препарату. У випадку леводопи (L-ДОФА), мікробна тирозиндекарбоксилаза (*Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus brevis*) конкурує за субстрат, перетворюючи його на дофамін до досягнення ЦНС, що потенційно знижує терапевтичну ефективність. Натомість *B. lactis* здатен підвищувати рівень дофаміну в плазмі, сприяючи кращому контролю симптомів паркінсонізму [20].

У випадку аміодарону *E. coli* Nissle 1917 підвищує біодоступність препарату та рівень його активного метаболіту N-дезетиламідарону, ймовірно, за рахунок індукції транспортера OATP2B1 та зміни pH кишечника. Подібні ефекти спостерігались для ніфедипіну та розувастатину – препарати, що проходять інтенсивний метаболізм першого проходження через CYP3A4 [20].

Ще один цікавий приклад – дигоксин. *Eggerthella lenta* продукує серцеву глікозидредуктазу (Cgr), яка інактивує дигоксин, перетворюючи його на дигідроди-

гоксин. Ця ферментативна активність варіює залежно від дієти, насиченості кишкового середовища аргініном, а також присутності пробіотиків, які можуть конкурувати за субстрат або впливати на регуляцію Sgr-оперону [21].

У випадку НІЗП, зокрема індометацину, пробіотики (наприклад, *L. casei*, *L. paracasei*) знижують ентеропатію, спричинену препаратом, шляхом зміцнення епітеліального бар'єру та модуляції імунної відповіді. Крім того, зниження активності β -глюкуронідази призводить до меншої регенерації токсичних метаболітів.

Щодо парацетамолу, *L. reuteri* K8 знижує AUC препарату, посилює біотрансформацію до кон'югованих метаболітів, а також змінює активність арилсульфатрансфераз. У результаті спостерігається зниження гепатотоксичності, що робить пробіотики перспективними в якості гепатопротекторів при передозуванні парацетамолу [22].

Взаємодія пробіотиків з антибіотиками також має фармакокінетичні наслідки. Наприклад, амоксицилін інгібує ріст *L. acidophilus*, змінюючи метаболічні

шляхи мікроорганізму. Це вимагає тимчасового розведення в часі між прийомом антибіотиків та пробіотиків [23].

Пробіотики чинять складний та багатоаспектний вплив на фармакокінетичні властивості медикаментів. Реакції, зумовлені змінами у ферментативній активності, транспортері ліків, бар'єрній функції слизової та складі кишкової мікробіоти, вимагають глибокого індивідуалізованого підходу до терапії з урахуванням специфіки штамів та клінічної ситуації.

Фармакодинаміка пробіотиків – це сукупність біохімічних та фізіологічних ефектів, які ці живі мікроорганізми чинять на організм людини, впливаючи на механізми дії лікарських засобів. Ці ефекти реалізуються як безпосередньо через взаємодію з клітинами господаря, так і опосередковано – через модифікацію мікробіому, сигнальних шляхів, імунної відповіді або метаболітного середовища. Пробіотики можуть посилювати або зменшувати терапевтичну ефективність препаратів, впливати на чутливість рецепторів, а також змінювати рівень експресії білків-мішеней [24].

Таблиця 1

Фармакокінетичні реакції пробіотиків

Лікарський засіб	Пробіотичні штами	Фармакокінетична дія
Сульфасалазин	<i>S. salivarius</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i>	↑ активність азоредуктази, ↑ метаболізм препарату
Нітразепам	<i>L. acidophilus</i>	↓ активність нітроредуктази та азоредуктази, ↓ токсичність
L-ДОФА	<i>B. lactis</i> , <i>L. brevis</i>	↑ рівень дофаміну або ↓ ефективність залежно від штаму
Гліклизид	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. lactis</i>	↑ або ↓ біодоступність залежно від фізіологічного стану
Аміодарон	<i>E. coli</i> Nissle 1917	↑ біодоступність та рівень активного метаболіту
Амлодипін	<i>L. plantarum</i> IS-10506	↑ біодоступність через активацію транспортерів
Ніфедипін	<i>L. casei</i> Shirota	↑ біодоступність за рахунок зниження активності CYP3A
Дигоксин	<i>Eggerthella lenta</i>	↓ ефективність препарату через біотрансформацію
Такролімус	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	↓ ефективність через зміцнення бар'єру слизової
Іринотекан	<i>L. plantarum</i> , <i>L. kefir</i> , <i>B. longum</i>	↓ токсичність через інгібування β -глюкуронідази
Індометацин	<i>L. casei</i> , <i>L. paracasei</i>	↓ ентеропатія, ↓ запалення, ↑ бар'єрна функція
Парацетамол	<i>L. reuteri</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>A. muciniphila</i>	↑ біотрансформація, ↓ AUC, ↓ гепатотоксичність
Аценокумарол	<i>B. bifidum</i> , <i>B. adolescentis</i>	↓ активність препарату через зміну структури молекули
Симвастатин	<i>L. acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium</i> spp.	↓ або ↑ біодоступність через конкуренцію за транспортери
Розувастатин	<i>L. acidophilus</i>	↑ поглинання гепатоцитами через активацію OATP1B1

Таблиця 2

Фармакодинамічні реакції пробіотиків

Лікарський засіб	Пробіотичні штами	Фармакодинамічна дія
Іринотекан	<i>L. plantarum</i> , <i>L. kefir</i> , <i>B. longum</i>	↓ токсичність через інгібування β -глюкуронідази, підтримка гомеостазу
Парацетамол	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Enterococcus lactis</i> , <i>A. muciniphila</i>	↓ гепатотоксичність, ↑ антиоксидантна активність, активація PI3K/Akt і Nrf2
Індометацин	<i>L. casei</i> , <i>L. paracasei</i> , безклітинний супернатант	↓ запалення, ↑ IL-10, відновлення імунного балансу
L-ДОФА	<i>L. brevis</i> , <i>B. lactis</i>	↑ або ↓ дофамін залежно від штаму, вплив на моторику кишечника
Блокатор PD-1	<i>L. rhamnosus</i> M9, <i>Akkermansia muciniphila</i>	↑ імунна відповідь, ↑ IFN- β , активація CD8+ T-клітин
Аценокумарол	<i>B. bifidum</i> , <i>B. adolescentis</i>	↓ активність препарату через модифікацію структури молекули
Сеннозид	<i>B. pseudocatenulatum</i> , <i>B. animalis</i>	↑ перистальтика, ↑ біоактивність через гідроліз сеннозидів
Гінзенозиди	<i>Bifidobacterium</i> spp., <i>L. brevis</i> , <i>Lactobacillus</i> spp. комбінації	↑ антиоксидантна, протиракова активність через деглікозилування

Одним з найяскравіших прикладів фармакодинамічної взаємодії є застосування пробіотиків у пацієнтів, які отримують іринотекан. Цей протипухлинний препарат гідролізується в активну форму (SN-38), яка після глюкуронування знову активується β-глюкуронідазами мікробіоти, спричиняючи тяжкі побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що певні пробіотичні штами, зокрема *Lactobacillus plantarum*, *L. kefir* та *Bifidobacterium longum*, інгібують активність цього ферменту, зменшуючи токсичність і посилюючи переносимість терапії [25].

Подібні механізми описані для парацетамолу. Його метаболіти можуть спричиняти гепатотоксичність, що частково опосередкована окислювальним стресом. Штами *L. acidophilus LA14*, *L. rhamnosus GG* та *Akkermansia muciniphila* активують сигнальні шляхи PI3K/Akt та Nrf2, підвищуючи експресію антиоксидантних ферментів і захищаючи клітини печінки [26].

При прийомі нестероїдних протизапальних засобів, таких як індометацин, пробіотики можуть зменшити пошкодження слизової оболонки кишечника завдяки відновленню бар'єрної функції, підвищенню секреції протизапального інтерлейкіну-10 та модуляції клітин Панета. Дослідження на мишах показали, що застосування *L. casei* та *L. paracasei* зменшувало запалення, окислювальний стрес і морфологічні ушкодження слизової оболонки кишки [27].

Щодо психоневрологічних препаратів, особливе значення мають зміни у фармакодинаміці L-ДОФА – основного препарату для лікування хвороби Паркінсона. Встановлено, що деякі пробіотики, зокрема *L. brevis*, експресують тирозиндекарбоксилазу, що конкурує з рецепторами дофаміну і може знижувати концентрацію активної форми препарату в ЦНС. Натомість *B. lactis* навпаки – сприяє підвищенню рівня дофаміну, потенційно підвищуючи клінічну ефективність лікування [28].

Імунотерапевтичні препарати, як-от блокатори PD-1, також демонструють залежність своєї ефективності від стану мікробіоти. Пробіотики, зокрема *L. rhamnosus M9* та *A. muciniphila*, здатні посилювати протипухлинну відповідь за рахунок стимуляції продукції IFN-β, активації дендритних клітин та посилення CD8⁺ Т-клітинного імунітету. У клінічних дослідженнях на онкологічних пацієнтах було показано, що вища концентрація *A. muciniphila* у калі корелює з кращою відповіддю на терапію [29].

Отже, фармакодинамічні ефекти пробіотиків є багатоаспектними й опосередковані як прямою дією на рецептори й сигнальні шляхи, так і через складну мережу мікробно-господарських взаємодій. Врахування таких реакцій відкриває перспективи персоналізованої пробіотикотерапії та комбінованого використання пробіотиків із лікарськими засобами для посилення ефективності та зменшення токсичності останніх. Надалі необхідні поглиблені дослідження для стандартизації штамів, доз та режимів їх застосування з урахуванням специфіки супутньої фармакотерапії.

Висновки. Проведене дослідження засвідчує, що пробіотики, особливо пробіотики наступного покоління, здатні чинити істотний вплив на фармакокінетику і фармакодинаміку лікарських засобів. Вони можуть змінювати абсорбцію, метаболізм, ефективність і токсичність препаратів шляхом модуляції кишкової мікробіоти, ферментативної активності, транспортних систем і імунної відповіді. Вплив пробіотиків є штамоспецифічним і часто має клінічне значення. Подальші дослідження мають бути спрямовані на клінічне підтвердження описаних механізмів, створення карт взаємодій пробіотиків із лікарськими засобами, впровадження персоналізованих схем пробіотикотерапії та регуляторне оформлення пробіотиків як біотерапевтичних агентів у фармакологічній практиці.

REFERENCES

1. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11 (8): 506–14. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
2. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Martínez MA. Probiotics for animal nutrition in the European Union. Regulation and safety assessment. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006; 45 (1): 91–5. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.02.004>
3. Yeşilyurt N, Yılmaz B, Arslan F, Koç AK. Involvement of Probiotics and Postbiotics in the Immune System Modulation. *Biologics*. 2021; 1 (2): 89–110. <https://doi.org/10.3390/biologics1020006>
4. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol*. 2017; 2 (5). <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.57>
5. Hao J, Zhang Z, Tong T, Chen Y, Wang Y, Liu L, et al. Antidiabetic Effects of *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* BL21 through Regulating Gut Microbiota Structure in Type 2 Diabetic Mice. *Food Funct*. 2022. <https://doi.org/10.1039/d2fo01109c>
6. Abouelela ME, Helmy YA. Next-Generation Probiotics as Novel Therapeutics for Improving Human Health: Current Trends and Future Perspectives. *Microorganisms*. 2024; 12 (3): 430. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12030430>
7. Wu J, Zhao Y, Zhang M, Qian Z, Xue L, Wu Q, et al. Engineered Probiotic *Lactococcus lactis* for Lycopene Production against ROS Stress in Intestinal Epithelial Cells. *ACS Synth Biol*. 2022; 11 (4): 1568–76. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.1c00639>
8. Gurbatri CR, Lia I, Vincent R, Coker C, Castro S, Treuting PM, et al. Engineered probiotics for local tumor delivery of checkpoint blockade nanobodies. *Sci Transl Med*. 2020; 12 (530). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax0876>
9. Canale FP, Basso C, Fonseca JP, Sitie R, Malfatti MC, Mora JRN, et al. Metabolic modulation of tumours with engineered bacteria for immunotherapy. *Nature*. 2021; 598 (7882): 662–6. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04003-2>

10. Gao C, Ganesh BP, Shi Z, Shah RR, Fultz R, Major A, et al. Gut Microbe-Mediated Suppression of Inflammation-Associated Colon Carcinogenesis by Luminal Histamine Production. *Am J Pathol.* 2017; 187 (10): 2323–36. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.06.011>
11. Martín R, Langella P. Emerging Health Concepts in the Probiotics Field: Streamlining the Definitions. *Front Microbiol.* 2019; 10: 1047. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01047>
12. Singh TP, Natraj BH. Next-generation probiotics: a promising approach towards designing personalized medicine. *Crit Rev Microbiol.* 2021: 1–20. <https://doi.org/10.1080/1040841x.2021.1902940>
13. Kalinichenko SV, Korotkykh OO, Tishchenko IY. Suchasni napriamky stvorennia ta udoskonalennia probiotyktiv [Modern approaches to the development and improvement of probiotics]. *Ukrainskyi biofarmatsevychnyi zhurnal.* 2016; 1 (42): 4–10. Available from: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/8824/1/04-10.pdf>
14. Marteau P, Vesa T. Pharmacokinetics of Probiotics and Biotherapeutic Agents in Humans. *Biosci Microflora.* 1998; 17 (1): 1–6. <https://doi.org/10.12938/bifidus1996.17.1>
15. Pedersen RM, Marmolin ES, Justesen US. Species differentiation of *Bacteroides dorei* from *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides ovatus* from *Bacteroides xylanisolvens* – Back to basics. *Anaerobe.* 2013; 24: 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.08.004>
16. Tipici BE, Kurt YG, Ozer E, Kilicarslan A, Alp E. *Lactobacillus GG* is associated with mucin genes expressions in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr.* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03139-3>
17. Asoudeh-Fard A, Barzegari A, Dehnad A, Bastani S, Zaghian M, Omid Y. *Lactobacillus plantarum* induces apoptosis in oral cancer KB cells through upregulation of PTEN and downregulation of MAPK signalling pathways. *Bioimpacts.* 2017; 7 (3): 193–8. <https://doi.org/10.15171/bi.2017.22>
18. Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, Sultan S, Weizman AV, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2020; 159 (2): 697–705. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.059>
19. Samer A, Elhawary M, Rady M, Hegazy R. Cell-free probiotic supernatant (CFS) treatment alleviates indomethacin-induced enterocolopathy in BALB/c mice by down-modulating inflammatory response and oxidative stress: potential alternative targeted treatment. *Inflammopharmacology.* 2022. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-00996-y>
20. Kuneš M, Škop V, Suchý P, Bárťková H, Szotáková B, Anzenbacherová E, et al. Absorption kinetics of 5-aminosalicylic acid in rat: Influence of indomethacin-induced gastrointestinal lesions and *Escherichia Coli* Nissle 1917 medication. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011; 32 (1): 46–52.
21. Selma MV, Beltrán D, García-Villalba R, Espín JC, Tomás-Barberán FA. Isolation of Human Intestinal Bacteria Capable of Producing the Bioactive Metabolite Isourolithin A from Ellagic Acid. *Front Microbiol.* 2017; 8: 1521. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01521>
22. Kim JK, Kim J, Ko Y, Bae JY, Shin SC, Yoon YR. Effect of Probiotics on Pharmacokinetics of Orally Administered Acetaminophen in Mice. *Drug Metab Dispos.* 2017; 46 (2): 122–30. <https://doi.org/10.1124/dmd.117.077222>
23. Guo Y, Zhao Y, Yang Y, Gao Y, Zhou H, Wang Y, et al. Metabolic response of *Lactobacillus acidophilus* exposed to amoxicillin. *J Antibiot (Tokyo).* 2022; 75 (5): 268–81. <https://doi.org/10.1038/s41429-022-00518-6>
24. N'iankovs'kyi SL, N'iankovs'ka OS, Iatsula MS, Horodylovs'ka MI, Tomkiv YV, Vivcharivs'ka HZ, et al. Osoblyvosti zastosuvannia probiotyktiv pry antybiotykoasotsiiovanii diarei u ditei [Features of probiotic use in antibiotic-associated diarrhea in children]. *Zdorovia dytyny.* 2020; 15 (2): 92–8. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2020_15_2_6
25. Hu X, Wang T, Jin F, Wang S, Liu R, Huang Y, et al. Multi-omics study reveals that statin therapy is associated with restoration of gut microbiota homeostasis and improvement in outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Theranostics.* 2021; 11 (12): 5778–93. <https://doi.org/10.7150/thno.55946>
26. Žuntar I, Putnik P, Bursac Kovacevic D. Nutritional Benefits and Safety of Probiotics: Functional Fruit Beverages and Nutraceuticals. *Foods.* 2020; 9 (7): 947. <https://doi.org/10.3390/foods9070947>
27. Selwyn FP, Cheng SL, Bammler TK, Prabhu KS, Vrana KE, Klaassen CD, et al. Regulation of Hepatic Drug-Metabolizing Enzymes in Germ-Free Mice by Conventionalization and Probiotics. *Drug Metab Dispos.* 2015; 44 (2): 262–74. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.067504>
28. Jiang M, Li Q, Li L, Chen H, Wang X, Zheng Y, et al. Improving Soluble Expression of Tyrosine Decarboxylase from *Lactobacillus brevis* for Tyramine Synthesis with High Total Turnover Number. *Appl Biochem Biotechnol.* 2018; 188 (2): 436–49. <https://doi.org/10.1007/s12010-018-2925-x>
29. Zhang K, Ni Y. *Lactobacillus-rhamnosus*. *Reactions Weekly.* 2024; 2025 (1): 237. <https://doi.org/10.1007/s40278-024-66649-1>

Дата надходження статті: 08.07.2025

Дата прийняття статті: 20.08.2025

Опубліковано: 01.10.2025