

Унікальні властивості дріжджового пробіотика *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: описовий огляд

Переклад з англ. І.М. Скрипник, д.м.н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Полтавського державного медичного університету

Давно відомий сприятливий вплив на здоров'я та добробут людини як бактеріальних, так і дріжджових пробіотиків. Серед дріжджових грибів рід *Saccharomyces* є ефективним у поліпшенні здоров'я людини, при цьому *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 класифікують як пробіотичний засіб. У цьому огляді висвітлюються унікальні властивості *S. boulardii* та його роль у профілактиці антибіотик-асоційованої діареї (ААД) та дитячого гострого гастроентериту (ДГГЕ) порівняно з бактеріальними пробіотиками. Унікальні властивості *S. boulardii*, як-от здатність до життєдіяльності в широкому діапазоні рН, нездатність набувати генів резистентності до антибіотиків і швидке досягнення рівноважного стану, надають йому перевагу над бактеріальними пробіотиками. Профілактичне застосування *S. boulardii* в пацієнтів з ААД дало змогу значно знизити ризик її виникнення (порівняно з контрольною групою) та відновити різноманітність мікробіоти кишечника. Серед індійських дітей із ДГГЕ *S. boulardii* CNCM I-745 виявився ефективнішим порівняно з *Lactobacillus rhamnosus* GG та 4 штамами *Bacillus clausii* в скороченні тривалості діареї та зменшенні часу госпіталізації. *S. boulardii* CNCM I-745 визнано безпечним пробіотиком для дітей і дорослих, а також рекомендовано декількома міжнародними настановами з лікування гострої діареї. У цьому огляді обговорюються докази ефективності та безпеки *S. boulardii* CNCM I-745 як пробіотика для профілактики шлунково-кишкових розладів.

Вступ і передумови для проведення дослідження

Вважається, що мікробіом кишечника зумовлює розвиток захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і широкий спектр хронічних захворювань людини, включаючи онкологічні й захворювання із запальними, метаболічними, серцево-судинними, автоімунними, неврологічними та психіатричними компонентами [1, 2]. Мікробний дисбіоз – це досить поширений у сучасному світі дисбаланс структури та функції кишкової мікробіоти. Зміни в раціоні харчування, бактеріальні інфекції та неконтрольоване застосування антибіотиків є частими причинами дисбіозу [3].

Одним із найефективніших способів відновлення мікробного балансу кишечника є застосування пробіотиків [3]. Пробиотик – це термін грецького походження, що означає «для життя». Продовольча й сільськогосподарська організація ООН (FAO) та Всесвітня організація охорони здоров'я визначають пробіотики як «живі мікроорганізми, котрі при введенні в достатніх кількостях приносять користь здоров'ю господаря» [4, 5]. Було проведено численні дослідження пробіотиків бактеріального походження, але кількість робіт із вивчення пробіотиків дріжджового походження досить обмежена. Однією з щораз більших загроз, які викликають занепокоєння щодо пробіотиків бактеріального походження, є їхня здатність передавати гени резистентності патогенним бактеріям. Саме тут дріжджі, які за своєю природою є резистентними до антибактеріальних засобів, відіграють корисну та важливу роль як пробіотики [6]. Інші переваги пробіотиків дріжджового походження представлено на рисунку 1.

Дріжджі *S. boulardii* CNCM I-745 були першим дріжджовим пробіотиком, який досліджували з метою лікування клінічних розладів у людей. Штам *S. boulardii* стабільний за широкого діапазону температур і рН (включно з кислим середовищем). Він не призводить до розвитку антибіотикорезистентності та відтворює сприятливу дію проти інфекцій, спричинених патогенними бактеріями (наприклад, *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*), вірусами та дріжджами (переважно *Candida albicans*). Найвні дані свідчать на користь застосування *S. boulardii* CNCM I-745 для лікування різних захворювань [7].

У цьому огляді узагальнено поточні дані щодо ролі *S. boulardii* як біотерапевтичного засобу для профілактики різних захворювань ШКТ, зокрема ААД та кишкового дисбіозу.

Огляд

Пошук статей здійснювали в базах даних PubMed і NCBI за такими ключовими словами: «пробиотики», «дріжджі як пробіотики» та «переваги пробіотиків». До огляду було включено статті відкритого доступу, в яких обговорювалися переваги різних штамів дріжджів як пробіотиків.

Історія відкриття пробіотиків

Ілля Мечников, лауреат Нобелівської премії, був першим, хто повідомив про позитивний вплив пробіотиків на здоров'я людини. Він припустив, що лактобактерії можна вважати пробіотиком, який має позитивний вплив на здоров'я та запобігає старінню [4].

Сприятливий вплив пробіотиків на здоров'я людини

На рисунку 2 наведено деякі позитивні ефекти пробіотиків на здоров'я людини.



Рис. 1. Переваги дріжджів як пробіотиків (за матеріалами Shruthi та співавт., 2022)

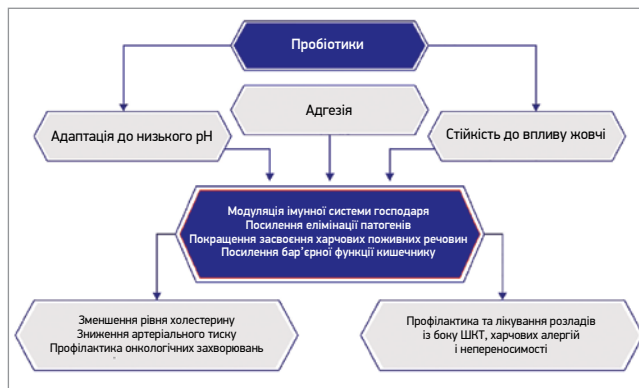


Рис. 2. Позитивні ефекти пробіотиків на здоров'я людини (за матеріалами Celebioğlu та співавт., 2018)

Джерела пробіотиків

Пробиотичні бактерії були отримані з різних джерел, включаючи грудне молоко людини; раціони харчування, що містять продукти рослинного походження та м'ясо; фекалії людей і тварин; кишки тварин [9]. Іншим джерелом пробіотиків є ШКТ людини, з якого було виділено декілька пробіотичних штамів, наприклад *Lactobacillus gasseri* та *Lactobacillus reuteri*, які використовуються сьогодні. Крім того, в багатьох видів тварин, включаючи свиней, щурів і навіть свійських птахів, кишечник багатий на пробіотики [10]. У мікробіомі людини у великій кількості трапляються кілька видів бактерій, грибків і архей [11].

Властивості ідеального пробіотика

Пробиотичні штами діють диференційовано проти різних патогенів за допомогою різних механізмів. Вони впливають шляхом безпосереднього знищення або пригнічення певних патогенів, нейтралізації токсинів патогенів і зміцнення цілісності клітин господаря. Вони також запобігають прикріпленню патогенів до клітин господаря, відновлюють нормальну мікрофлору та зрівноважують імунну відповідь (посилюють або знижують її).

Не всім пробіотикам властиві всі ці механізми, але деякі пробіотики, зокрема *S. boulardii* CNCM I-745, мають численні антипатогенні властивості [12, 13]. *S. boulardii* має кілька механізмів дії (див. рис. 2), які можна поділити на три основні типи, а саме: дія в просвіті, трофічна дія та протизапальна сигнальна дія на слизових оболонках. *S. boulardii* в просвіті кишечника може сприяти перешкоджанню впливу патогенних токсинів та їх прикріпленню, взаємодії з нормальною мікробіотою, зберігаючи клітинну фізіологію або відновлюючи рівень коротколанцюгових жирних кислот. Окрім того, *S. boulardii* здатний також регулювати імунну систему як у просвіті кишечника, так і на системному рівні [14].

	Дріжджі	Бактерії
Розмір клітини [15]	10 мкм	1 мкм
Структура клітинної стінки [15]	Хітин, маноза (ФПМ, ФЛМ), глюкан	Пептидоглікан, ЛПС (грамнегативні), ЛТК (грампозитивні)
Оптимальні умови росту – рН [15]	4,5-6,5	6,5-7,5
Температура (°C) [15]	20-30	10-80
Антибіотикорезистентність [15]	Так	Ні
Передача генетичного матеріалу [15]	Ні	Так
Автоагрегація [16]	Так	Обмежена

Примітки: ФПМ – фосфопептидоманан; ФЛМ – фосфоліпоманан; ЛПС – ліпополісахарид; ЛТК – ліпoteichoєва кислота.

Дріжджі як пробіотик

Дріжджові пробіотики з деякими унікальними властивостями мають перевагу над бактеріальними пробіотиками; відмінності між ними наведено в таблиці 1.

Можливі наслідки відмінностей між властивостями дріжджових і бактеріальних пробіотиків

Відмінності між властивостями дріжджових і бактеріальних пробіотиків та їхні можливі наслідки представлено в таблиці 2.

Властивості	Коментар
Стерична невідповідність [16]	Клітини дріжджів через свій розмір, який у понад 10 разів більший за розмір бактерій, створюють стеричну невідповідність щодо патогенних бактерій. Це підвищує ймовірність того, що дріжджі стануть пробіотичним засобом
Імунна відповідь [17]	Клітини дріжджів містять численні імуномодулювальні компоненти. Зовнішній шар клітинної стінки складається з манопроїєнів, які зв'язують специфічну для дендритних клітин молекулу міжклітинної адгезії-3, що захоплює неїтегрин (DC-SIGN), Toll-подібний рецептор-4 (TLR4) та ін. Середній шар містить β-глюкани, які зв'язують дектин-1 і TLR2 та 6. Внутрішній шар стінки містить хітин, який зв'язує рецептор манози
Різні місця дії в ШКТ [15]	Дріжджі трапляються як у шлунку, так і в товстій кишці, що свідчить про їхню здатність виживати в таких різних умовах (стійкість до зміни рН, переносимість стресу). Це доводить, що дріжджі є гарним кандидатом на роль пробіотика, оскільки пробіотики, які потрапляють до ШКТ, повинні бути стійкими до змін рН
Антибіотикорезистентність [15]	Бактерії можуть передавати гени резистентності патогенним бактеріям, що призводить до їхньої антибіотикорезистентності. Передача генетичного матеріалу між бактеріями та дріжджами неможлива, що робить дріжджі потенційним кандидатом на роль пробіотика для профілактики антибіотикорезистентності
Автоагрегація [16]	Здатність штамів дріжджів до самоагрегації й утворення пластівців є властивістю автоагрегації. Це реакція виживання за наявності несприятливих умов навколишнього середовища, як-от ШКТ людини. Це забезпечує конкурентну перевагу дріжджової клітини перед іншими мікроорганізмами, включаючи кишкові бактерії, оскільки порівняно з бактеріями дріжджові клітини більші та важчі, вони осідають швидше та в більшій кількості

Властивості *S. boulardii* CNCM I-745

S. boulardii CNCM I-745 – це дріжджовий пробіотик вибору для лікування ААД та ДГГЕ. Французький мікробіолог Анрі Булар відкрив *S. boulardii* CNCM I-745,

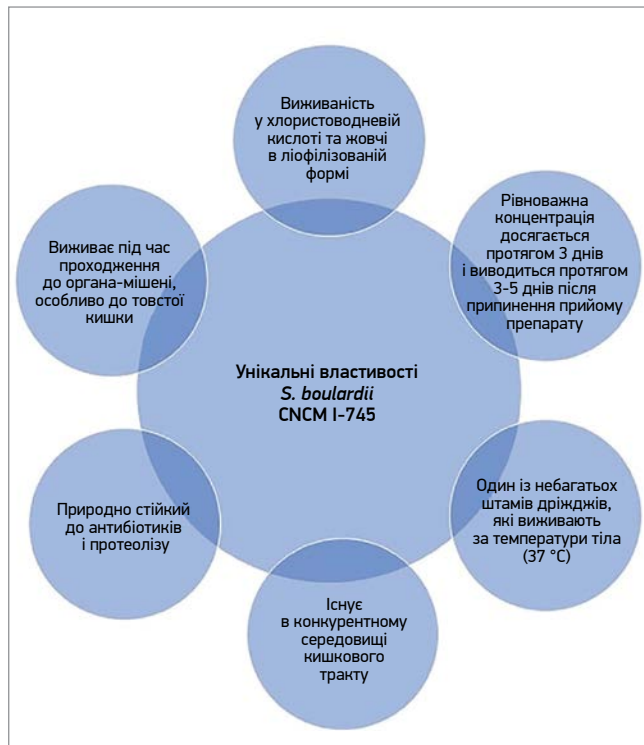


Рис. 3. Унікальні властивості *S. boulardii* CNCM I-745

який належить до виду *S. cerevisiae*, в 1923 році [18]. Завдяки своїй здатності виробляти різні біологічно активні сполуки *S. boulardii* зайняв ключову позицію в науковій спільноті й останнім часом використовується для лікування захворювань кишечника. Клінічні дані свідчать, що пероральне застосування *S. boulardii* є корисним у ліванні численних захворювань ШКТ, включно з діареєю мандрівників, ААД, синдромом, пов'язаним із *C. difficile*, синдромом подразненого кишечника та хворобою Крона [19]. Через надмірне використання протимікробних засобів спостерігається постійне зростання кількості мультирезистентних мікроорганізмів. Тому в разі антибіотикорезистентності пробіотики, особливо *S. boulardii*, можна застосовувати як доповнення до лікування інфекцій [19]. Унікальні властивості *S. boulardii* представлено на рисунку 3 [20, 21].

Механізм дії *S. boulardii* як пробіотики

Мікробіом кишечника виконує багато функцій, зокрема запобігає колонізації патогенами, підтримує епітеліальний бар'єр і контролює імунну відповідь [22]. *S. boulardii* аналогічно в межах свого пробіотичного ефекту відтворює різні механізми дії: наприклад, імунологічні й антитоксинні ефекти, модуляція кишкової флори та вплив на активність ферментів (рис. 4) [22].

Клінічна користь *S. boulardii* як пробіотики при ААД та ДГГЕ

Клінічні докази, які демонструють роль *S. boulardii* в лікуванні ААД та ДГГЕ, наведено в таблиці 3.

Безпека *S. boulardii*

Результати нещодавнього дослідження свідчать, що пробіотичний штам *E. coli* Nissle 1917 виробляє *in vitro* й *in vivo* колибактин і згодом індукує мутагенне пошкодження ДНК. Це серйозна проблема безпеки, яку не слід ігнорувати, пам'ятаючи про здоров'я пацієнтів і населення загалом [39]. Оскільки генотоксичну активність цього штаму неможливо відокремити від його пробіотичної активності, аспекти безпеки розповсюдженого призначення цього пробіотичного штаму потребують переоцінки. Це порушує важливе питання побічних ефектів, які можуть бути пов'язані з будь-яким ефективним пробіотиком [40].

S. boulardii CNCM I-745 визнано безпечним пробіотиком. У клінічних дослідженнях не було зареєстровано побічних ефектів при застосуванні *S. boulardii* [19]. Дуже рідко в пацієнтів у критичному стані та (або) пацієнтів з ослабленим імунітетом спостерігалось збільшення кількості інфекцій, спричинених *S. cerevisiae* (фунгемія) [41]. У пацієнтів з ослабленим імунітетом навіть відкриття упаковки *S. boulardii* може призвести до забруднення повітря, збільшує ризик інфекції [42]. Однак результати метааналізу свідчать, що *S. boulardii* безпечний для дітей із гострою діареєю [43].

Глобальні рекомендації щодо застосування *S. boulardii* як пробіотики

Таблиця 4 містить глобальні рекомендації щодо застосування *S. boulardii* як пробіотики.

Продовження на стор. 34.

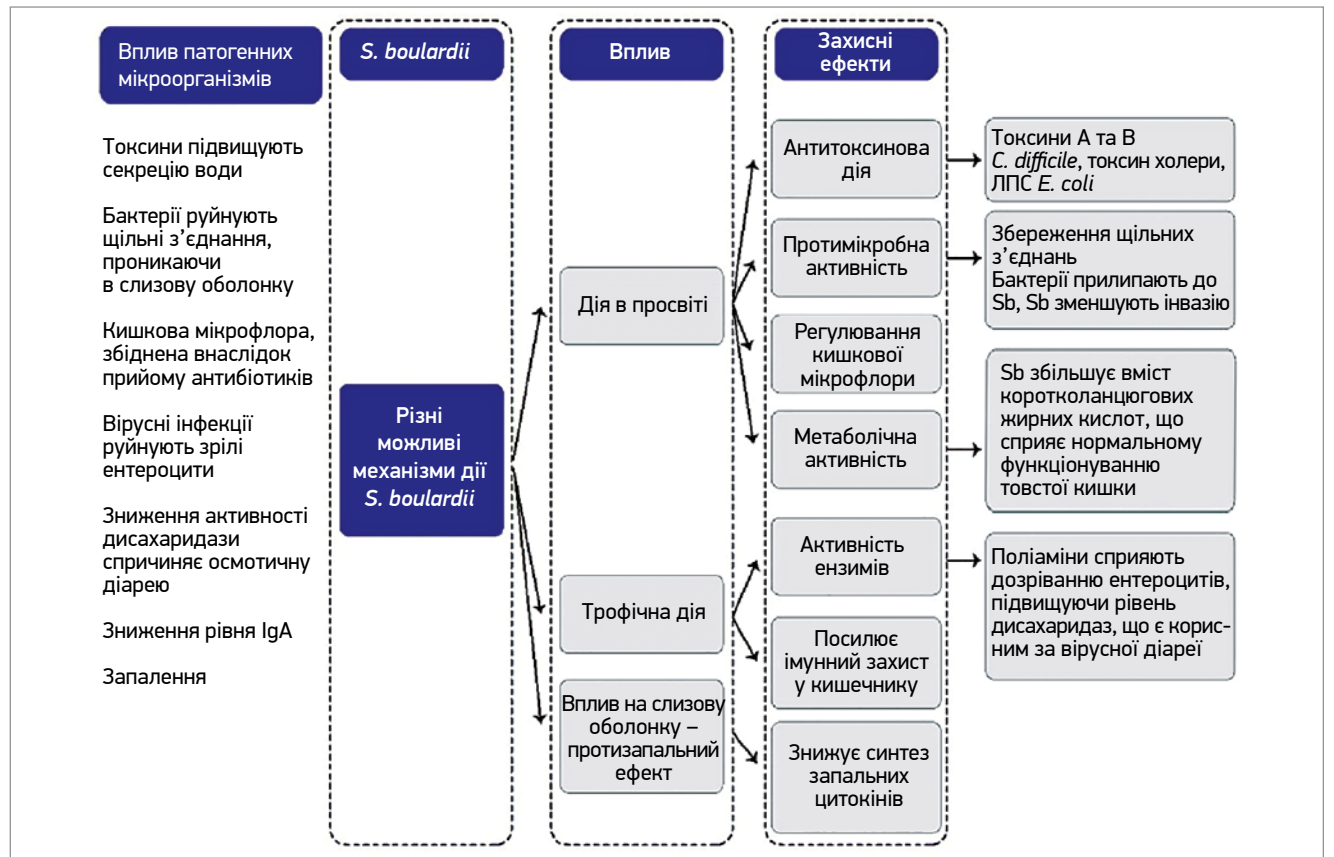


Рис. 4. Різні потенційні механізми дії *S. boulardii*

Примітки: Sb – *S. boulardii*. Ліворуч відображено різноманітні ефекти різних патогенних мікроорганізмів. Праворуч наведено сім різних захисних ефектів *S. boulardii*. У просвіті кишечника *S. boulardii* може розкласти токсини патогенних мікроорганізмів, перешкодити прикріпленню патогенів, регулювати нормальну мікробіоту та підтримувати нормальну фізіологію кишечника. *S. boulardii* також може опосередковано відновлювати нормальний баланс коротколанцюгових жирних кислот, підвищувати рівень секреторного ІgА чи регулювати імунну систему, впливаючи на рівні цитокінів.

Ентерол® Імуно – унікальний дріжджовий пробіотик, що запобігає дисбіозу та підтримує імунітет під час прийому антибіотиків!

По 1-2 КАПСУЛИ ПРОТЯГОМ КУРСУ та після лікування антибіотиком

1. Gopalan S, et al. (October 01, 2023) Unique Properties of Yeast Probiotic Saccharomyces boulardii CNCM I-745: A Narrative Review. Cureus 15(10): e46314.
2. McFarland L.W., Evans C.T., Goldstein E.J.C. (2018) Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Med. 5: 124.

ЕНТЕРОЛ® ІМУНО. ДІТЯЧІЙНА ДОБАВКА. Складає 1 капсула містить: пробіотичного штаму Сахароміцети буларді CNCM I-745 (ліофілізовані клітини) – не менше 2 × 10⁹ (2 мільярдів) КФУ, вітаміну С (у вигляді аскорбінової кислоти) – 60 мг, вітаміну D3 (у вигляді колекальциферолу) – 10 мг (400 МО), цинку (у вигляді глюконату цинку безводного) – 10 мг, допоміжні речовини: лактоза, сахароза, аскорбат натрію, тригліцериди із середнім ланцюгом, доквід, кременю, DL альфа-токоферол, модифікований харчовий крохмаль; капсула: гідроксипропіл-метилцелюлоза (із осинової кори). Рекомендації до споживання. Рекомендована як додаткове джерело вітамінів С, D3 та макроелементу цинку. Сприяє відновленню балансу мікрофлори кишечника, зокрема при його порушенні внаслідок лікування антибіотиками; сприяє підвищенню імунітету та опірності організму до інфекцій. Має антиоксидантні та антитоксинні властивості. Перед застосуванням рекомендується консультація лікаря. Спосіб та термін вживання: дорослим: По 1-2 капс. 1 раз на добу, після основного прийому їжі, з 1-го дня прийому антибіотиків протягом усього курсу лікування та протягом 14 днів після закінчення прийому антибіотиків. Застереження при застосуванні. Підвищена чутливість до складових компонентів дитячої добавки; діти до 15 років; вагітність і період годування груддю. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Не перевищувати рекомендованої добової дози. Містить лактозу. Не вживати за наявності рідкісних спадкових форм непереносимості галактози, недостатності лактази або синдрому глюкозо-галактозно мальабсорбції. Не є лікарським засобом. Без ГМО. Не містить глютену. Вегетаранський. Капсула на 100% без диоксиду титану. Форма випуску: Капсули № 30 у пляшці скляній у картонній коробці. Маса капсули – 550,0 мг ± 10%. Умови зберігання. В сухому, захищеному від світла місці за температури не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Термін придатності 36 місяців з дати виготовлення.

Товар не є лікарським засобом. Ентерол Імуно призначений для дорослих та дітей у віці від 15 років.
Інформація про Ентерол® Імуно капсули, звіт № 243 від 07.10.2021 ПНДМП «Центр профілактичної і клінічної токсикології» до протоколу виробництва № 1514/1 від 07.10.2021 р. Перед застосуванням рекомендується консультація лікаря. Діючі речовини: 1 капсула містить пробіотичного штаму Сахароміцети буларді CNCM I-745 (ліофілізованих клітин не менше 2 × 10⁹ КФУ), вітаміни С та D3, Zл.

Виробник: «БЮКОДЕКС», Франція. Представник виробника/імпортер: ТОВ «БЮКОДЕКС УКРАЇНА» пр. Степана Бандери, 28 А, 04073 м. Київ, Україна, тел.: +38 (044) 237 77 84. E-mail: quality@biocodex.ua

EnteroL Immuno 24 07.03.2024

BIOCODEX

Література

- Quigley EM: Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017, 17:94. 10.1007/s11910-017-0802-6
- Compare D, Sgamato C, Nardone OM, Rocco A, Coccoli P, Laurenza C, Nardone G: Probiotics in gastrointestinal diseases: all that glitters is not gold. *Dig Dis.* 2022, 40:123-32. 10.1159/000516023
- Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, et al.: Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases. *J Microbiol Biotechnol.* 2019, 29:1335-40. 10.4014/jmb.1906.06064
- Gasbarrini G, Bonvicini F, Gramenzi A: Probiotics history. *J Clin Gastroenterol.* 2016, 50:S116-9. 10.1097/MCG.0000000000000697
- Staniszewski A, Kordowska-Wiater M: Probiotic and potentially probiotic yeasts-characteristics and food application. *Foods.* 2021, 10:1036. 10.3390/foods10061306
- Shruthi B, Deepa N, Somashekaraiah R, Adithi G, Divyashree S, Sreenivasa MY: Exploring biotechnological and functional characteristics of probiotic yeasts: a review. *Biotechnol Rep (Amst).* 2022, 34:e00716. 10.1016/j.btre.2022.e00716
- Kazmierczak-Siedlecka K, Ruskowski J, Fic M, Folwarski M, Makarewicz W: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: a non-bacterial microorganism used as probiotic agent in supporting treatment of selected diseases. *Curr Microbiol.* 2020, 77:1987-96. 10.1007/s00284-020-02053-9
- Celebioglu HU, Svensson B: Dietary nutrients, proteomes, and adhesion of probiotic lactobacilli to mucin and host epithelial cells. *Microorganisms.* 2018, 6:90. 10.3390/microorganisms6030090
- Kesen MA, Aiyegoro OA: Beneficial characteristics and evaluation criteria of probiotics. *Int J Food Biosci.* 2018, 1:19-26.
- Fontana L, Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Munoz-Quezada S, Gil A: Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. *Br J Nutr.* 2013, 109 Suppl 2:S55-50. 10.1017/S0007114512004011
- Sen S, Mansell TJ: Yeasts as probiotics: mechanisms, outcomes, and future potential. *Fungal Genet Biol.* 2020, 137:103333. 10.1016/j.fgb.2020.103333
- Ciorba MA: A gastroenterologist's guide to probiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012, 10:960-8. 10.1016/j.cgh.2012.03.024
- McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJ: Strain-specificity and disease-specificity of probiotic efficacy: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2018, 5:124. 10.3389/fmed.2018.00124
- McFarland LV: Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol.* 2010, 16:2202-22. 10.3748/wjg.v16.i18.2202
- Czerucka D, Piche T, Rampal P: Review article: yeast as probiotics -- *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007, 26:767-78. 10.1111/j.1365-2036.2007.03442.x
- Alkalbani NS, Osaili TM, Al-Nabulsi AA, et al.: Assessment of yeasts as potential probiotics: a review of gastrointestinal tract conditions and investigation Methods. *J Fungi (Basel).* 2022, 8:365.10.3390/jof8040365
- Hudson LE, McDermott CD, Stewart TP, et al.: Characterization of the probiotic yeast *Saccharomyces boulardii* in the healthy mucosal immune system. *PLoS One.* 2016, 11:e0153351. 10.1371/journal.pone.0153351
- Hossain MN, Afrin S, Humayun S, Ahmed MM, Saha BK: Identification and growth characterization of a novel strain of *Saccharomyces boulardii* isolated from soya paste. *Front Nutr.* 2020, 7:27. 10.3389/fnut.2020.00027
- Abid R, Waseem H, Ali J, Ghazanfar S, Muhammad Ali G, Elsbali AM, Alharethi SH: Probiotic yeast *saccharomyces*: back to nature to improve human health. *J Fungi (Basel).* 2022, 8:444. 10.3390/jof8050444
- Kelesidis T, Pothoulakis C: Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012, 5:111-25. 10.1177/1756283X11428502
- Neut C, Mahieux S, Dubreuil LJ: Antibiotic susceptibility of probiotic strains: is it reasonable to combine probiotics with antibiotics?. *Med Mal Infect.* 2017, 47:477-85. 10.1016/j.medmal.2017.07.001
- Pais P, Almeida V, Yilmaz M, Teixeira MC: *Saccharomyces boulardii*: what makes it tick as successful probiotic?. *J Fungi (Basel).* 2020, 6:78. 10.3390/jof6020078
- McFarland LV, Goh S: Preventing pediatric antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infections with probiotics: a meta-analysis. *World J Meta-Anal.* 2013, 1:102-20. 10.13105/wjma.v1.i3.102
- Jindal M, Gupta S, Gautam P, et al.: Prophylactic role of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic associated diarrhoea in children in Indian population. *Nov Sci Int J Med Sci.* 2013, 3:346-50.
- Szajewska H, Kolodziej M: Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015, 42:793-801. 10.1111/apt.13344
- Yang C, Zhang L, Zhang S, Yaya Y, Cairong Z: Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic associated diarrhoea in children: meta analysis. *Her Med.* 2016, 35:1211-9.
- Padayachee M, Visser J, Viljoen E, Musekiwa A, Blaauw R: Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute gastroenteritis in the pediatric population: a systematic review. *S Afr J Clin Nutr.* 2019, 32:358-69. 10.1080/16070658.2018.1449378
- Szajewska H, Kolodziej M, Zalewski BM: Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children-a 2020 update. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020, 51:678-88. 10.1111/apt.15659
- Ragavan PS, Kaur A, Kumar M, et al.: Retrospective analysis of EMR database to assess the effectiveness of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in children with acute diarrhoea during routine clinical practice. *New Microbes New Infect.* 2020, 38:100766. 10.1016/j.nmni.2020.100766
- McFarland LV, Srinivasan R, Setty RP, et al.: Specific probiotics for the treatment of pediatric acute gastroenteritis in India: a systematic review and meta-analysis. *JPGN Rep.* 2021, 2:e079. 10.1097/PJG9.0000000000000079
- Fu H, Li J, Xu X, Xia C, Pan Y: Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for the treatment of acute gastroenteritis in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Comput Math Methods Med.* 2022, 2022:6234858. 10.1155/2022/6234858
- McFarland LV: Deciphering meta-analytic results: a mini-review of probiotics for the prevention of paediatric antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infections. *Benef Microbes.* 2015, 6:189-94. 10.3920/BM2014.0034
- Vineeth S, Saireddy S, T Keerthi, Mantada PK: Efficacy of *Bacillus clausii* vs *Saccharomyces boulardii* in treatment of acute rotaviral diarrhoea in pediatric patients. *Indones J Clin Pharm.* 2017, 6:91-8. 10.15416/ijcp.2017.6.2.91
- Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhus R: Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients-a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel).* 2017, 6:21. 10.3390/antibiotics6040021
- Vidjeadevan D, Vinoth S, Ramesh S: Role of *Saccharomyces boulardii* and *Bacillus clausii* in reducing the duration of diarrhea: a three-armed randomised controlled trial. *Int J Contemp Pediatr.* 2018, 5:1811-4. 10.18203/2349-3291.ijcp20183511
- Johnston BC, Wiebe N, Crumley E, Supina AL, Vohra S: Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, CD004827. 10.1002/14651858.CD004827
- Li Z, Zhu G, Li C, Lai H, Liu X, Zhang L: Which probiotic is the most effective for treating acute diarrhea in children? A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2021, 13:4319. 10.3390/nu13124319
- Altchek J, Carosella MV, Ceballos A, et al.: Randomized, direct comparison study of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 versus multi-strained *Bacillus clausii* probiotics for the treatment of pediatric acute gastroenteritis. *Medicine (Baltimore).* 2022, 101:e30500. 10.1097/MD.00000000000030500
- Nougayrède JP, Chagneau CV, Motta JP, et al.: A toxic friend: genotoxic and mutagenic activity of the probiotic strain *Escherichia coli* Nissle 1917. *mSphere.* 2021, 6:e0062421. 10.1128/mSphere.00624-21
- Olier M, Marcq I, Salvador-Cartier C, et al.: Genotoxicity of *Escherichia coli* Nissle 1917 strain cannot be dissociated from its probiotic activity. *Gut Microbes.* 2012, 3:501-9. 10.4161/gmic.21737
- Moré MI, Swidsinski A: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis - a review. *Clin Exp Gastroenterol.* 2015, 8:237-55. 10.2147/CEG.S85574
- Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, Viard JP, Ricour C, Jacquemin JL, Berche P: Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000, 19:16-20. 10.1007/s100960050003
- Feizizadeh S, Salehi-Abargouei A, Akbari V: Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute diarrhea. *Pediatrics.* 2014, 134:e176-91. 10.1542/peds.2013-3950
- Yachha SK, Sarma MS, Mohan N, et al.: Indian Academy of Pediatrics Consensus Guidelines for probiotic use in childhood diarrhea. *Indian Pediatr.* 2022, 59:543-51.
- Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, et al.: Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023, 76:232-47. 10.1097/MPG.0000000000003633
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al.: Use of probiotics for the management of acute gastroenteritis in children: an update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020, 71:261-9. 10.1097/MPG.0000000000002751
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al.: Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016, 62:495-506. 10.1097/MPG.0000000000001081
- Guarner F, Snaders ME, Eliakim R, et al.: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organisation, Milwaukee, USA; 2017. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>.
- Cruchet S, Furnes R, Maruy A, et al.: The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatr Drugs.* 2015, 17:199-216. 10.1007/s40272-015-0124-6
- Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, et al.: Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr.* 2018, 107:927-37. 10.1111/apa.14270
- Cameron D, Hock QS, Kadim M, et al.: Probiotics for gastrointestinal disorders: Proposed recommendations for children of the Asia-Pacific region. *World J Gastroenterol.* 2017, 23:7952-64. 10.3748/wjg.v23.i45.7952