

IRSTI: 76.03.43

S.D. ZHANTLESSOVA<sup>1,2\*</sup>, A.K. SADANOV<sup>1</sup>, B.B. BAIMAKHANOVA<sup>1</sup>,  
S.E. ORAZYMBET<sup>1</sup>, I.A. RATNIKOVA<sup>1</sup>, A.S. KISTAUBAYEVA<sup>1,2</sup>,  
A.D. MASSIRBAYEVA<sup>1</sup>, V.G. MELNIKOV<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Research and Production Center of Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan

<sup>2</sup>Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

<sup>3</sup>Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

\*e-mail: sirina.zhantlessova@mail.ru

## PROBIOTICS FOR PREVENTION AND TREATMENT OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA

doi:10.53729/MV-AS.2024.02.02

### Abstract

The use of probiotics has increased significantly over recent decades. This has been accompanied by an increasing amount of literature demonstrating their importance in clinical practice. Antibacterial drugs, like many other ones, have side effects, one of which is antibiotic-associated diarrhea (AAD). Although probiotics have been studied in a variety of applications, their usefulness in AAD is biologically based and supported by extensive clinical evidence. This review examined recent meta-analyses and systematic reviews to clarify questions regarding the usefulness of probiotics in AAD, including which strains have evidence of effectiveness in AAD, what dosages are effective, and the optimal duration of probiotic therapy. The majority of published randomized controlled trials and subsequent meta-analyses suggest the benefit of probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea.

**Keywords:** probiotics, antibiotic-associated diarrhea, microbiome.

Antibiotic-associated diarrhea (AAD) is a side effect of symptoms of antibiotic treatment, frequently observed in those administered broad-spectrum antibiotics [1]. The incidence of AAD varies between 5% and 35% among patients, from the onset of antibiotic use up to two months following the completion of the therapy [2]. AAD can be induced by any category of antibiotics. For instance, aminopenicillins, cephalosporins, and clindamycin, known for their effectiveness against anaerobic bacteria, carry a particularly high risk for causing AAD [3]. The severity of AAD symptoms can span from mild, self-limiting diarrhea to severe cases, particularly in instances of *Clostridium difficile* infections.

It is well known that antibiotics disrupt the normal microbiota of the gastrointestinal (GI) tract, opening niches in which pathogenic bacteria can thrive, leading to diarrhea [4]. The range of effects of antibiotics on the gastrointestinal microbiota is quite wide and depends on many factors, including the mechanism of action of the drug, its antibacterial spectrum, duration of treatment, and other aspects [5]. Thus, it is difficult to draw any firm conclusions about the effect of a single antibiotic on microbiome composition.

It is also important to note that not every antibiotic is equally likely to cause AAD. Differences in the pharmacological characteristics of antibiotics cause their different effects on the microbiota, which may determine the risk of developing AAD. In this context, it is important to take into account the individual characteristics of the patient, including the state of their microbiota before the start of antibiotic therapy, which may further vary the body's response to the use of antibacterial agents.

The global probiotics market is valued at approximately 15 billion US dollars per year and is growing at approximately 7% per year [6]. Recently, great strides have been made in understanding the human gut microbiome and how microbiome imbalance (dysbiosis) leads to a range of disease conditions. Probiotics were first reported over 100 years ago and were defined as “live microorganisms that, when administered in adequate quantities, confer a health benefit on the host” [7]. They were thought to restore disrupted intestinal flora through a variety of mechanisms. Probiotics can suppress the growth of pathogenic microorganisms due to competitive exclusion and inhibition of their adhesion to the surface of the mucous membrane [8]. They can also produce direct antimicrobial molecules. Another proposed mechanism of action involves their immunomodulatory effect, which may reduce inflammation caused by certain strains of bacteria.

Probiotics have become widely available on the market, from capsules to milk-based nutritional supplements, which can be purchased in pharmacies and supermarkets. Their attractiveness lies in their availability and ease of administration, as well as their low cost and the frequency of associated side effects [9]. Therefore, probiotics are considered beneficial for enhancing health and re-establishing a balanced gut environment [10]. Among their key therapeutic applications is the prevention of AAD.

Since 1999, scientific interest in probiotics as a treatment option has increased significantly, and this is reflected in the growing number of published peer-reviewed randomized clinical trials. Much of this work has been aimed at studying the treatment of acute diarrhea in children. However, over time, there has been an increase in the frequency of studies related to the use of probiotics in the context of antibiotic therapy.

A meta-analysis examining the effect of antibiotics on upper respiratory and urinary tract infections found that antibiotics suppressed bacterial diversity and made significant changes in the microbiome [11]. However, the diversity of study methodologies and difficulties in determining the baseline state of the microbiota pose barriers to generalizing results about the effects of antibiotics. Another systematic review also found highly variable effects of antibiotics on the GI microbiota, including effects on species and taxa that are associated with an increased risk of developing AAD [5]. Most antibiotics have significant, albeit varying, effects on the gut microbiome. Differences in effects on the microbiome may influence the risk of AAD. There are various mechanisms and factors by which antibiotics can not only cause but also worsen diarrhea (Table 1).

Table 1 – Antibiotics and diarrhea: mechanisms and factors of occurrence

Mechanism/Factor	Description
Impact on gut bacterial diversity	Antibiotics indiscriminately target both harmful pathogens and beneficial gut flora, leading to reduced microbial diversity. This imbalance can compromise the gut's immune ecosystem, heightening susceptibility to infections by opportunistic pathogens [12].
Influence of patient age	While AAD can affect individuals across all age groups, infants and children are particularly at risk. Antibiotic exposure during early life, when the gut microbiome is still developing, can have lasting impacts on its composition and diversity [12].
Antibiotic spectrum	The likelihood of AAD varies with the properties of the antibiotic used, including its action mechanism, absorption, and dosage. Broad-spectrum antibiotics, like clindamycin that targets a wide range of bacteria, are linked to a higher incidence of AAD. In contrast, antibiotics with a narrower target range tend to have a lower associated risk [13].
Metabolic disorders	Gut microbiota plays a crucial role in nutrient metabolism. While most carbohydrates are absorbed by the small intestine, some are metabolized to short-chain fatty acids (SCFAs) by gut bacteria. Antibiotics can disrupt this process by killing these bacteria, leaving undigested carbohydrates behind. As these carbohydrates move toward the colon, they draw water into the intestine by osmosis, leading to osmotic diarrhea [13].
Loss of colonization resistance	The gut's ability to fend off pathogenic invasions, known as colonization resistance, is partly maintained by microbial metabolites. Antibiotic therapy can deplete these protective metabolites, facilitating the overgrowth of harmful pathogens such as <i>Clostridium difficile</i> [13].

Until recently, it was believed that probiotic microorganisms were not capable of long-term colonization of the GI tract. However, according to recent data, some probiotic strains can establish themselves in the GI tract of some individuals under certain conditions. Specifically, one recent study assessed whether probiotic administration to healthy volunteers was associated with colonization or changes in host microbiota functions [14,15]. Some probiotic strains constantly colonized the GI mucosa, but interindividual differences were detected. The study found that approximately 50% of participants had probiotic strains detected 3 weeks after supplementation. The remainder of the participants showed resistance to colonization, showing no evidence of persistent presence of probiotic organisms. In a follow-up study using the same probiotic strains, healthy participants were given ciprofloxacin and metronidazole antibiotics for one week. These subjects were divided into three groups: a control group, a fecal microbiota transplant group, and a group that received probiotic therapy for four weeks. Among those taking probiotics,

there was clear evidence of colonization by probiotic strains, and restoration of the original microbiota was delayed [16]. This finding is consistent with the hypothesis that disruption of the native microbiome creates conditions for colonization by probiotic strains, leading to long-term changes in the composition of the intestinal microflora [14]. This replacement, whether temporary or permanent, may help reduce the likelihood of developing AAD, which is often noted with the consumption of certain probiotic foods.

Figure 1 presents the main proposed mechanisms of probiotic action in the context of AAD. It should be noted that the presented review was not exhaustive, and additional mechanisms of action of probiotics have been discussed in detail elsewhere [17].

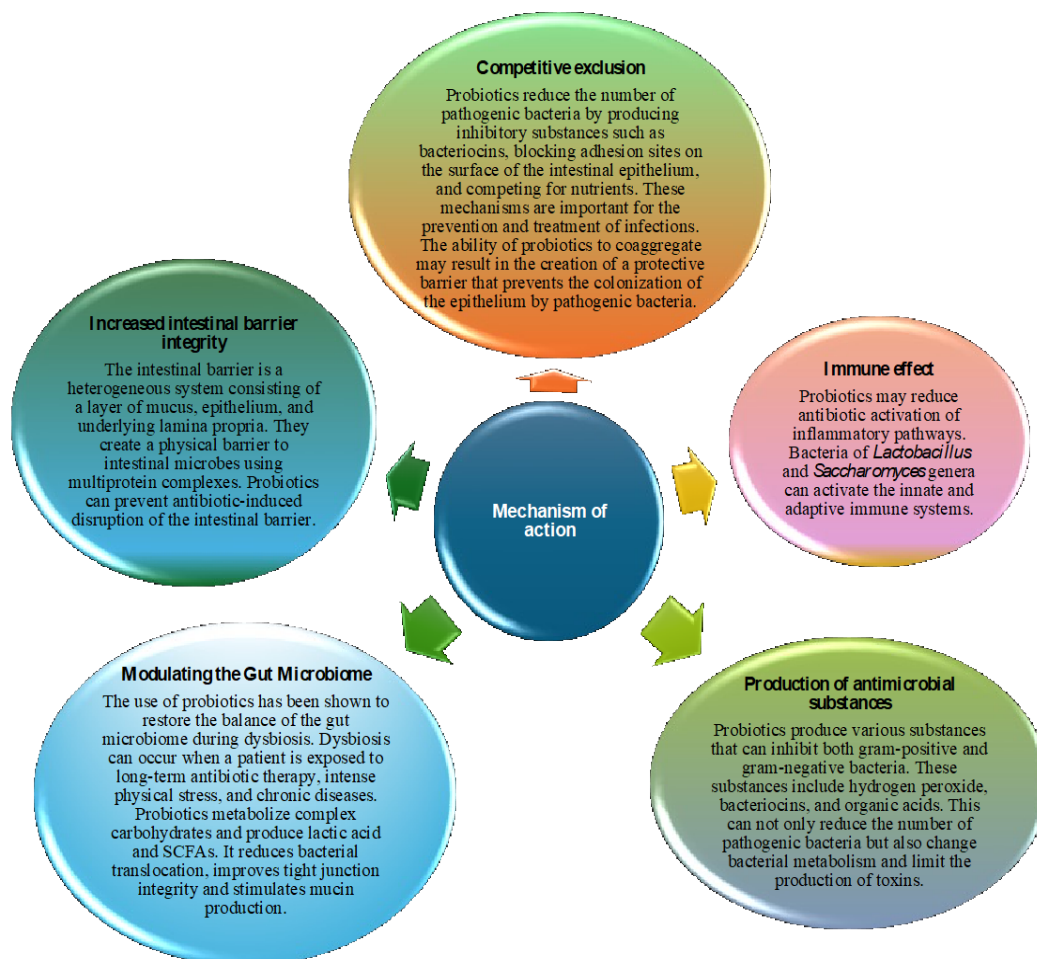


Figure 1 – Mechanisms of action of probiotics in AAD [18–22]

The use of selected probiotics has shown effectiveness in the prevention and treatment of AAD. However, it is important to emphasize that probiotic strains differ from each other in their properties, and the effect of one probiotic does not guarantee a similar effect from others. The World Gastroenterology Organization (WGO) has reviewed scientific studies and issued several guidelines on the use of probiotics for different health issues. Their findings strongly support the use of specific probiotics in preventing AAD among both adults and children [23].

Numerous randomized controlled trials have been conducted to examine the effects of probiotics on AAD. The results of these studies indicate a statistically significant reduction in the incidence of AAD among patients receiving probiotics compared with placebo controls. In a meta-analysis by Szajewska et al, which included six randomized controlled trials, probiotics were shown to reduce the risk of developing AAD from 28.5% to 11.97% [24]. This means that for every seven patients who took probiotics along with antibiotics, one experienced a reduced risk of developing diarrhea.

The use of *Lactobacillus rhamnosus* GG reduced the risk of AAD by 75% in children in the United States [25]. In addition, the yeast probiotic *Saccharomyces boulardii* has also demonstrated effectiveness in reducing the risk of AAD [25].

A systematic review and meta-analysis by Hempel et al. assessed the effectiveness and safety of probiotics in preventing AAD among children and adults receiving antibiotic therapy [26]. The study found that the use of probiotics, including strains of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, and *B. coagulans*, significantly reduced the risk of developing AAD (risk ratio (RR) = 0.58; 95% confidence interval (CI): 0.5–0.68;  $p < 0.001$ ).

Studying the role of probiotics poses considerable challenges, especially when it comes to choosing between using a single strain versus a combination of several. The question arises: are there strains with the most pronounced therapeutic potential? Data from studies using combination probiotics show a significantly enhanced effect (RR = 0.25; 95% CI: 0.15–0.41) compared with studies using single strains (RR = 0.5; 95 % CI: 0.29–0.84), especially in the context of preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea [27]. These results highlight the importance of studying this issue in more depth in future scientific work.

Additional information about studies using probiotics for the treatment and prevention of AAD, including dosage and duration of treatment, is provided in Table 2.

Table 2 – Randomized controlled trials of treatment or prevention of AAD using probiotics

Probiotics	Dosage and duration of use	Reference
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	children < 12 kg: $1 \times 10^{10}$ CFU, 1 time per day, children > 12 kg: $2 \times 10^{10}$ CFU, 1 time per day; 10 days	[28]
<i>Saccharomyces boulardii</i>	500 mg, 2 times per day, 2 weeks	[29]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011 <i>Lactobacillus acidophilus</i> R0052	$2 \times 10^9$ CFU, 1 capsule 2 times per day, 2 weeks	[30]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	$>1 \times 10^5$ CFU/mL ( <i>L. acidophilus</i> ) $>1 \times 10^5$ CFU/mL ( <i>L. casei</i> ) $>1 \times 10^6$ CFU/mL ( <i>B. longum</i> ) $>1 \times 10^8$ CFU/mL ( <i>S. thermophilus</i> ); one bottle (150 mL) per day, 3 weeks	[31]
<i>Lactobacillus plantarum</i>	$5 \times 10^7$ CFU/mL, 200 mL/day	[32]
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730	$10^8$ CFU/table, 1 table 2 times per day, 4 weeks	[33]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 <i>Bifidobacterium</i> Bb-12	$5.2 \times 10^9$ CFU ( <i>L. rhamnosus</i> ) $5.9 \times 10^9$ CFU ( <i>B. Bb-12</i> ) $8.3 \times 10^9$ CFU ( <i>L. acidophilus</i> LA-5)	[34]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 <i>Bifidobacterium</i> Bb-12	$4 \times 10^9$ CFU, 2 weeks	[35]
<i>Saccharomyces boulardii</i>	$5.1 \times 10^9$ CFU/capsule, 1 capsule 2 times per day, 12 days	[36]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12	$>1 \times 10^6$ CFU/g, 125 g, 2 times per day, 5 weeks	[37]

Despite the common practice of using probiotics as a preventive measure against AAD, there's still no clear consensus on the optimal duration for such treatment in patients undergoing antibiotic therapy. In research conducted by Goodman et al., the duration of probiotic administration varied widely, from 5 to 56 days, typically beginning with the start of antibiotic treatment and extending up to a week after its conclusion [38]. Furthermore, systematic review of Sniffen et al. found that probiotics' highest efficacy was noted shortly after antibiotics were initiated, lasting from 7 to 28 days post-antibiotic treatment [39].

By analyzing the long-term effects of antibiotics, it's evident that the extended consumption of probiotics might offer advantageous support to the gut flora during the period when it is exposed to antibiotic therapy.

As of now, there is no global agreement on guidelines for using probiotics in the treatment of AAD. This underscores the critical need for more research and the prompt sharing of new knowledge as it emerges.

### Conclusion

Since the formal recognition of probiotics, there has been a significant increase in research focused on using microorganisms to adjust the gut microbiome and enhance health. The potential to influence these microbial ecosystems offers exciting prospects for creating new preventive strategies for managing AAD and other GI disorders.

As mentioned, recent meta-analyses support the effectiveness of probiotics in the prevention of AAD. However, there is wide variation in the evidence underlying the effectiveness of individual probiotics. In particular, probiotic strains such as *S. boulardii* and some species of lactobacilli have been shown to be effective, although their use is complicated by the fact that they are often presented in complex mixtures.

Future studies should concentrate on identifying specific strains, determining optimal dosages, addressing safety issues, and considering factors specific to patients. This information will assist healthcare professionals in making precise decisions about employing probiotics for managing AAD and other GI disorders.

### Funding

The work was carried out within the framework of program-targeted funding of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan (IRN BR21882248 “Development and organization of original domestic medicines production according to GMP standards” for 2023-2025).

### References:

- 1 Allen S.J., Wareham K., Wang D., Bradley C., Hutchings H., Harris W., Dhar A., Brown H., Foden A., Gravenor M.B. et al. Lactobacilli and Bifidobacteria in the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhoea and *Clostridium Difficile* Diarrhoea in Older Inpatients (PLACIDE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. *The Lancet*. 2013, 382: 1249–1257. (doi:10.1016/S0140-6736(13)61218-0)
- 2 McFarland L.V. Antibiotic-Associated Diarrhea: Epidemiology, Trends and Treatment. *Future Microbiol.* 2008, 3: 563–578. (doi:10.2217/17460913.3.5.563)
- 3 Wistrom J. Frequency of Antibiotic-Associated Diarrhoea in 2462 Antibiotic-Treated Hospitalized Patients: A Prospective Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001, 47: 43–50. (doi:10.1093/jac/47.1.43)
- 4 Li Y., Xia S., Jiang X., Feng C., Gong S., Ma J., Fang Z., Yin J., Yin Y. Gut Microbiota and Diarrhea: An Updated Review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021, 11: 625210. (doi:10.3389/fcimb.2021.625210)
- 5 Zimmermann P., Curtis N. The Effect of Antibiotics on the Composition of the Intestinal Microbiota - a Systematic Review. *Journal of Infection*. 2019, 79: 471–489. (doi:10.1016/j.jinf.2019.10.008)
- 6 van den Nieuwboer M., van de Burgwal L.H.M., Claassen E. A Quantitative Key-Opinion-Leader Analysis of Innovation Barriers in Probiotic Research and Development: Valorisation and Improving the Tech Transfer Cycle. *PharmaNutrition*. 2016, 4: 9–18. (doi:10.1016/j.phanu.2015.09.003)
- 7 Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L., Canani R.B., Flint H.J., Salminen S. 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: 506–514. (doi:10.1038/nrgastro.2014.66)
- 8 Sherman P.M., Johnson-Henry K.C., Yeung H.P., Ngo P.S.C., Goulet J., Tompkins T.A. Probiotics Reduce Enterohemorrhagic *Escherichia Coli* O157:H7- and Enteropathogenic *E. Coli* O127:H6-Induced Changes in Polarized T84 Epithelial Cell Monolayers by Reducing Bacterial Adhesion and Cytoskeletal Rearrangements. *Infect Immun*. 2005, 73: 5183–5188. (doi:10.1128/IAI.73.8.5183-5188.2005)

- 9 Hempel S., Newberry S., Ruelaz A., Wang Z., Miles J.N., Suttorp M.J., Johnsen B., Shanman R., Slusser W., Fu N. et al. Safety of Probiotics Used to Reduce Risk and Prevent or Treat Disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2011, 200: 1–645. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23126627/>)
- 10 Martín R., Langella P. Emerging Health Concepts in the Probiotics Field: Streamlining the Definitions. *Front Microbiol*. 2019, 10: 1047. (doi:10.3389/fmicb.2019.01047)
- 11 Elvers K.T., Wilson V.J., Hammond A., Duncan L., Huntley A.L., Hay A.D., van der Werf E.T. Antibiotic-Induced Changes in the Human Gut Microbiota for the Most Commonly Prescribed Antibiotics in Primary Care in the UK: A Systematic Review. *BMJ Open*. 2020, 10: e035677. (doi:10.1136/bmjopen-2019-035677)
- 12 Ianiro G., Tilg H., Gasbarrini A. Antibiotics as Deep Modulators of Gut Microbiota: Between Good and Evil. *Gut*. 2016, 65: 1906–1915. (doi:10.1136/gutjnl-2016-312297)
- 13 Silverman M.A., Konnikova L., Gerber J.S. Impact of Antibiotics on Necrotizing Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017, 46: 61–76. (doi:10.1016/j.gtc.2016.09.010)
- 14 Langella P., Chatel J.-M. Risk Assessment of Probiotics Use Requires Clinical Parameters. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019, 16: 202–204. (doi:10.1038/s41575-019-0111-4.)
- 15 Zmora N., Zilberman-Schapira G., Suez J., Mor U., Dori-Bachash M., Bashiardes S., Kotler E., Zur M., Regev-Lehavi D., Brik R.B.-Z. et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*. 2018, 174: 1388–1405. (doi:10.1016/j.cell.2018.08.041)
- 16 Suez J., Zmora N., Zilberman-Schapira G., Mor U., Dori-Bachash M., Bashiardes S., Zur M., Regev-Lehavi D., Ben-Zeev Brik R., Federici S. et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell*. 2018, 174: 1406–1423. (doi:10.1016/j.cell.2018.08.047)
- 17 Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*. 2019, 10: S49–S66. (doi:10.1093/advances/nmy063)
- 18 Rolfe R.D. The Role of Probiotic Cultures in the Control of Gastrointestinal Health. *J Nutr*. 2000, 130: 396S-402S. (doi:10.1093/jn/130.2.396S)
- 19 La Fata G., Weber P., Mohajeri M.H. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018, 10: 11–21. (doi:10.1007/s12602-017-9322-6)
- 20 Mekonnen S.A., Merenstein D., Fraser C.M., Marco M.L. Molecular Mechanisms of Probiotic Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea. *Curr Opin Biotechnol*. 2020, 61: 226–234. (doi:10.1016/j.copbio.2020.01.005)
- 21 Patel R., DuPont H.L. New Approaches for Bacteriotherapy: Prebiotics, New-Generation Probiotics, and Synbiotics. *Clinical Infectious Diseases*. 2015, 60: S108–S121. (doi:10.1093/cid/civ177)
- 22 Atassi F., Servin A.L. Individual and Co-Operative Roles of Lactic Acid and Hydrogen Peroxide in the Killing Activity of Enteric Strain *Lactobacillus Johnsonii* NCC933 and Vaginal Strain *Lactobacillus Gasseri* KS120.1 against Enteric, Uropathogenic and Vaginosis-Associated Pathog. *FEMS Microbiol Lett*. 2010, 304: 29–38. (doi:10.1111/j.1574-6968.2009.01887.x)
- 23 Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A., Krabshuis J., Lemair T., Kaufmann P., de Paula J.A. et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012, 46(6): 468–81. (doi: 10.1097/MCG.0b013e3182549092)
- 24 Szajewska H., Ruszczyński M., Radzikowski A. Probiotics in the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pediatr*. 2006, 149: 367–372. (doi:10.1016/j.jpeds.2006.04.053)
- 25 Vanderhoof J.A., Young R.J. Probiotics in Pediatrics. *Pediatrics*. 2002, 109: 956–958. (doi:10.1542/peds.109.5.956)
- 26 Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N.V, Shanman R., Johnsen B., Shekelle P.G. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2012, 307: 1959–1969. (doi:10.1001/jama.2012.3507)
- 27 Johnston B.C., Ma S.S.Y., Goldenberg J.Z., Thorlund K., Vandvik P.O., Loeb M., Guyatt G.H. Probiotics for the Prevention of *Clostridium Difficile*-Associated Diarrhea. *Ann Intern Med*. 2012, 157: 878. (doi:10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563)

- 28 Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L., Hanner T.L., Lupo J.V., Young R.J. *Lactobacillus* GG in the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr*. 1999, 135: 564–568. (doi:10.1016/S0022-3476(99)70053-3)
- 29 Duman D.G., Bor S., Ozütemiz O., Sahin T., Oğuz D., Iştan F., Vural T., Sandkci M., İşksal F., Simşek I. et al. Efficacy and Safety of *Saccharomyces Boulardii* in Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhoea Due to *Helicobacter pylori* Eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005, 17: 1357–1361. (doi:10.1097/00042737-200512000-00015)
- 30 Song H.J., Kim, J.-Y., Jung S.-A., Kim S.-E., Park H.-S., Jeong Y., Hong S.P., Cheon J.H., Kim W.H., Kim H.-J. et al. Effect of Probiotic *Lactobacillus* (Lacidofil® Cap) for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *J Korean Med Sci*. 2010, 25: 1784–1791. (doi:10.3346/jkms.2010.25.12.1784)
- 31 Kim M.N., Kim N., Lee S.H., Park Y.S., Hwang J., Kim J., Jeong S., Lee D.H., Kim J.S., Jung H.C. et al. The Effects of Probiotics on PPI-Triple Therapy for *Helicobacter Pylori* Eradication. *Helicobacter*. 2008, 13: 261–268. (doi:10.1111/j.1523-5378.2008.00601.x)
- 32 Lönnermark E., Friman V., Lappas G., Sandberg T., Berggren A., Adlerberth I. Intake of *Lactobacillus Plantarum* Reduces Certain Gastrointestinal Symptoms during Treatment with Antibiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2010, 44: 106–112. (doi:10.1097/MCG.0b013e3181b2683f)
- 33 Cimperman L., Bayless G., Best K., Diligente A., Mordarski B., Oster M., Smith M., Vatakis F., Wiese D., Steiber A. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of *Lactobacillus Reuteri* ATCC 55730 for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Hospitalized Adults. *J Clin Gastroenterol*. 2011, 45: 785–789. (doi:10.1097/MCG.0b013e3182166a42)
- 34 Fox M.J., Ahuja K.D.K., Robertson I.K., Ball M.J., Eri R.D. Can Probiotic Yogurt Prevent Diarrhoea in Children on Antibiotics? A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study. *BMJ Open*. 2015, 5: e006474–e006474. (doi:10.1136/bmjopen-2014-006474)
- 35 Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Ganguly S., Rajendiran C., Mitra M. Randomised Placebo-Controlled Double Blind Multicentric Trial on Efficacy and Safety of *Lactobacillus Acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhoea. *J Assoc Physicians India*. 2013, 61: 708–712. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24772726/>)
- 36 Bravo M.V., Bunout D., Leiva L., de la Maza M.P., Barrera G., de la Maza J., Hirsch S. Effect of Probiotic *Saccharomyces Boulardii* on Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Adult Outpatients with Amoxicillin Treatment. *Rev Med Chil*. 2008, 136: 981–988. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18949181/>)
- 37 de Vrese M., Kristen H., Rautenberg P., Laue C., Schrezenmeir J. Probiotic Lactobacilli and Bifidobacteria in a Fermented Milk Product with Added Fruit Preparation Reduce Antibiotic Associated Diarrhea and *Helicobacter Pylori* Activity. *J Dairy Res*. 2011, 78: 396–403. (doi:10.1017/S002202991100063X)
- 38 Goodman C., Keating G., Georgousopoulou E., Hespe C., Levett K. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhoea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open*. 2021, 11: e043054. (doi:10.1136/bmjopen-2020-043054)
- 39 Sniffen J.C., McFarland L.V., Evans C.T., Goldstein E.J.C. Choosing an Appropriate Probiotic Product for Your Patient: An Evidence-Based Practical Guide. *PLoS One*. 2018, 13: e0209205. (doi:10.1371/journal.pone.0209205)

С.Д. ЖАНТЛЕСОВА<sup>1,2\*</sup>, А.К. САДАНОВ<sup>1</sup>, Б.Б. БАЙМАХАНОВА<sup>1</sup>, С.Э. ОРАЗЫМБЕТ<sup>1</sup>,  
И.А. РАТНИКОВА<sup>1</sup>, А.С. КИСТАУБАЕВА<sup>1,2</sup>, А.Д. МАСИРБАЕВА<sup>1</sup>, В.Г. МЕЛЬНИКОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Микробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталығы, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup>әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>3</sup>Ресей Федерациясының Г.Н. Габричевский Роспотребнадзор атындағы Мәскеу  
эпидемиология және микробиология ҒЗИ, Мәскеу, Ресей

\*e-mail: sirina.zhantlessova@mail.ru

## АНТИБИОТИКПЕН БАЙЛАНЫСТЫ ДИАРЕЯНЫҢ АЛДЫН АЛУҒА ЖӘНЕ ЕМДЕУГЕ АРНАЛҒАН ПРОБИОТИКТЕР

### Түйін

Соңғы онжылдықтарда пробиотиктерді қолдану айтарлықтай өсті. Бұл олардың клиникалық тәжірибеде маңыздылығын көрсететін әдеби деректердің ұлғаюымен қатар жүрді. Бактерияға қарсы препараттар, көптеген басқа дәрілер сияқты, жанама әсерлерге ие, олардың бірі антибиотикпен байланысты диарея (АБД). Пробиотиктер әртүрлі қолдану салаларында зерттелгеніне қарамастан, олардың АБД-дағы пайдалылығы биологиялық негізделген және көптеген клиникалық дәлелдермен расталады. Осы зерттеу шеңберінде АБД-дағы пробиотиктердің пайдалылығына қатысты сұрақтарды, соның ішінде АБД-да қандай штаммдардың тиімділігі, қандай дозалардың тиімділігі дәлелденгені, сондай-ақ пробиотикалық терапияның оңтайлы ұзақтығы туралы сұрақтарды анықтау үшін соңғы мета-талдаулар мен жүйелі зерттеулер талданды. Жарияланған рандомизацияланған бақыланатын зерттеулердің көпшілігі және одан кейінгі мета-талдаулар антибиотиктермен байланысты диареяның алдын алуда пробиотиктердің пайдасын көрсетеді.

**Кілтті сөздер:** пробиотиктер, антибиотикпен байланысты диарея, микробиом.

МРНТИ: 76.03.43

С.Д. ЖАНТЛЕСОВА<sup>1,2\*</sup>, А.К. САДАНОВ<sup>1</sup>, Б.Б. БАЙМАХАНОВА<sup>1</sup>, С.Э. ОРАЗЫМБЕТ<sup>1</sup>,  
И.А. РАТНИКОВА<sup>1</sup>, А.С. КИСТАУБАЕВА<sup>1,2</sup>, А.Д. МАСИРБАЕВА<sup>1</sup>, В.Г. МЕЛЬНИКОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии, Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

<sup>3</sup>Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского  
Роспотребнадзора РФ, Москва, Россия

\*e-mail: sirina.zhantlessova@mail.ru

## ПРОБИОТИКИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИКО- АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕИ

doi:10.53729/MV-AS.2024.02.02

### Аннотация

Использование пробиотиков значительно возросло за последние десятилетия. Это сопровождалось увеличением объема литературных данных, свидетельствующих об их важности в клинической практике. Антибактериальные препараты, как и многие другие лекарственные средства, имеют побочные действия, одним из которых является антибиотико-ассоциированная диарея (ААД). Несмотря на то, что пробиотики изучались в различных областях применения, их полезность при ААД является биологически обоснованной и подтверждается многочисленными клиническими данными. В рамках данного обзора были проанализированы недавние метаанализы и систематические обзоры для выяснения вопросов, касающихся полезности пробиотиков при ААД, в том числе о том, какие штаммы имеют доказательства эффективности при ААД, какие дозы доказали свою эффективность, а также оптимальную продолжительность пробиотической терапии. Большинство опубликованных рандомизированных контролируемых исследований и последующих



метаанализов свидетельствуют о пользе пробиотиков в профилактике диареи, связанной с приемом антибиотиков.

**Ключевые слова:** пробиотики, антибиотико-ассоциированная диарея, микробиом.

Антибиотико-ассоциированная диарея (ААД) является побочным эффектом симптомов употребления антибиотиков и часто возникает у пациентов, получавших антибиотики широкого спектра действия [1]. ААД возникает у 5–35% пациентов от начала и до двух месяцев после окончания лечения [2]. Любой тип антибиотиков может вызвать ААД. В частности, аминопенициллины, цефалоспорины и клиндамицин, действующие на анаэробы, связаны с высоким риском развития ААД [3]. Симптомы варьируются от легкой и самоограничивающейся диареи до тяжелой диареи, последняя характерна особенно при инфекциях *Clostridium difficile*.

Хорошо известно, что антибиотики нарушают нормальную микробиоту желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), открывая ниши, в которых могут процветать патогенные бактерии, что приводит к диарее [4]. Спектр влияния антибиотиков на микробиоту ЖКТ довольно широк и зависит от множества факторов, включая механизм действия препарата, его антибактериальный спектр, длительность курса лечения и другие аспекты [5]. Таким образом, трудно сделать какие-либо однозначные выводы о влиянии отдельного антибиотика на состав микробиома.

Также важно отметить, что не каждый антибиотик вызывает ААД с одинаковой вероятностью. Различия в фармакологических характеристиках антибиотиков обуславливают их различное воздействие на микробиоту, что может определять степень риска развития ААД. В этом контексте, важно учитывать индивидуальные характеристики пациента, включая состояние его микробиоты до начала антибиотикотерапии, что может дополнительно варьировать ответ организма на применение антибактериальных средств.

Мировой рынок пробиотиков оценивается примерно в 15 миллиардов долларов США в год и растет примерно на 7% в год [6]. В последнее время были достигнуты большие успехи в понимании микробиома кишечника человека и того, как дисбаланс микробиома (дисбиоз) приводит к ряду болезненных состояний. Впервые о пробиотиках сообщили более 100 лет назад, и их определили как «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [7]. Считалось, что они восстанавливают нарушенную флору кишечника посредством множества механизмов. Пробиотики способны подавлять рост патогенных микроорганизмов в результате конкурентного исключения и ингибирования их адгезии на поверхности слизистой оболочки [8]. Они также могут продуцировать антимикробные молекулы прямого действия. Другой предполагаемый механизм действия включает их иммуномодулирующий эффект, который может уменьшить воспаление, вызванное определенными штаммами бактерий.

Пробиотики стали широко доступны на рынке: от капсул до молочных пищевых добавок, которые можно приобрести в аптеках и супермаркетах. Их привлекательность заключается в доступности и простоте приема, а также в их низкой стоимости и частоте связанных с ними побочных эффектов [9]. Таким образом, пробиотики привлекательны как способ укрепления здоровья и восстановления нормальной кишечной среды [10]. Одним из наиболее показанных терапевтических применений пробиотиков является профилактика ААД.

С 1999 года научный интерес к пробиотикам как методу лечения значительно усилился, и это отразилось в росте количества опубликованных рецензируемых рандомизированных клинических исследований. Большая часть этих работ была направлена на изучение лечения острой диареи у детей. Тем не менее, с течением времени наблюдается увеличение частоты исследований, связанных с использованием пробиотиков в контексте антибиотикотерапии.

Метаанализ, посвященный изучению эффекта антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных и мочевыводящих путей, выявил, что антибиотики угнетают бактериальное

разнообразие и вносят существенные изменения в микробиом [11]. Тем не менее, разнообразие методологий исследований и сложности в определении исходного состояния микробиоты создают препятствия для обобщения результатов о воздействии антибиотиков. Другой систематический обзор также выявил весьма разное влияние антибиотиков на микробиоту ЖКТ, включая воздействие на виды и таксоны, которые связаны с повышенным риском развития ААД [5]. Очевидно, что большинство антибиотиков оказывают значительное, хотя и разное, воздействие на микробиом кишечника. Различия в эффектах на микробиом могут влиять на степень риска возникновения ААД. Существуют различные механизмы и факторы, с помощью которых антибиотики могут не только вызывать, но и усиливать диарею (Таблица 1).

Таблица 1 – Антибиотики и диарея: механизмы и факторы возникновения

Механизм/фактор	Описание
Изменение бактериального разнообразия кишечника	Антибиотики воздействуют как на патогены, так и на полезные бактерии в кишечнике, уменьшая бактериальное разнообразие. Это может нарушить иммунологическую экосистему, увеличивая риск оппортунистических инфекций [12].
Возраст пациента	ААД может возникнуть в любой популяции, но особенно уязвимы дети. Применение антибиотиков у детей грудного возраста с недоразвитым микробиомом может существенно повлиять на его состав [12].
Спектр антибиотиков	Характеристики антибиотиков, включая механизм, фармакокинетику и дозировку, влияют на ААД. Антибиотики широкого спектра действия, такие как клиндамицин, действующие на анаэробы, связаны с более высоким риском возникновения ААД, тогда как антибиотики узкого спектра действия демонстрируют более низкие показатели [13].
Метаболические нарушения	Микробиом кишечника участвует в питании и обмене веществ. Хотя большая часть углеводов всасывается в тонком кишечнике, некоторые углеводы ферментируются бактериями и превращаются в короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Когда антибиотики убивают и лизируют эти бактерии, в кишечнике остается избыточное количество невсасывающихся углеводов, которые втягивают воду путем осмоса по мере продвижения к толстой кишке. Это приводит к развитию осмотической диареи [13].
Потеря колонизационной устойчивости	Колонизационная устойчивость, способность предотвращать инвазию патогенных микробов, зависит от метаболитов, регулируемых кишечным микробиомом. Антибиотики уменьшают количество метаболитов, что способствует размножению таких патогенов, как <i>Clostridium difficile</i> [13].

До недавнего времени считалось, что пробиотические микроорганизмы не способны к долгосрочной колонизации ЖКТ. Однако, согласно последним данным, некоторые пробиотические штаммы могут обосноваться в ЖКТ некоторых индивидуумов при определённых условиях. В частности, в одном недавнем исследовании оценивалось, связано ли введение пробиотика здоровым добровольцам с колонизацией или изменениями в функциях микробиоты хозяина [14,15]. Часть пробиотических штаммов постоянно колонизировали слизистую оболочку ЖКТ, однако обнаруживались межиндивидуальные различия. В исследовании было установлено, что приблизительно у 50% участников пробиотические штаммы были обнаружены через 3 недели после приема. Оставшаяся часть участников показала резистентность к колонизации, не демонстрируя признаков устойчивого присутствия пробиотических организмов. В последующем исследовании, где применялись те же пробиотические штаммы, здоровым участникам на протяжении одной недели вводили антибиотики ципрофлоксацин и метронидазол. Эти испытуемые были

распределены на три группы: контрольную, группу фекальной микробиотной трансплантации и группу, которая в течение четырех недель получала пробиотическую терапию. Среди тех, кто принимал пробиотики, были явные доказательства колонизации пробиотическими штаммами, а восстановление исходной микробиоты задерживалось [16]. Этот вывод согласуется с гипотезой о том, что разрушение нативного микробиома создает условия для колонизации пробиотическими штаммами, что ведет к долговременным изменениям в составе кишечной микрофлоры [14]. Такое замещение, будь оно временным или постоянным, может способствовать уменьшению вероятности развития ААД, что часто отмечается при употреблении определенных пробиотических продуктов.

На рисунке 1 представлены основные предполагаемые механизмы действия пробиотиков в контексте ААД. Следует отметить, что представленный обзор не является исчерпывающим, и дополнительные механизмы действия пробиотиков подробно обсуждались в других источниках [17].



Рисунок 1 – Механизмы действия пробиотиков при ААД [18–22]

Использование отдельных пробиотиков показало эффективность в профилактике и лечении ААД. Однако, важно подчеркнуть, что пробиотические штаммы отличаются друг от друга по своим свойствам, и действие одного пробиотика не гарантирует аналогичного эффекта от других. Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO) провела анализ научных публикаций и выработала ряд рекомендаций по применению пробиотиков при различных медицинских состояниях. В частности, они указывают на наличие убедительных доказательств эффективности определенных пробиотиков в профилактике ААД у взрослых и детей [23].

Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования были проведены для изучения влияния пробиотиков на ААД. Результаты этих исследований однозначно указывают на статистически значимое уменьшение случаев ААД среди пациентов, получавших пробиотики, в сравнении с контрольной группой, получавшей плацебо. В метаанализе, проведенном Szajewska и соавторами, который охватывал шесть рандомизированных контролируемых исследований, было показано, что пробиотики сокращают риск развития ААД с 28,5% до 11,97% [24]. Это означает, что на каждых семь пациентов, принимавших пробиотики вместе с антибиотиками, у одного наблюдалось снижение риска развития диареи.

Применение *Lactobacillus rhamnosus* GG уменьшало риск ААД на 75% у детей в США [25]. Кроме того, дрожжевой пробиотик *Saccharomyces boulardii* также продемонстрировал эффективность в снижении риска ААД [25].

В рамках систематического обзора и метаанализа, проведенных Hempel и соавторами, оценивалась эффективность и безопасность применения пробиотиков для предотвращения ААД среди детей и взрослых, получавших антибиотическую терапию [26]. Исследование показало, что использование пробиотиков, включая штаммы *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и *B. coagulans*, значительно снижает риск развития ААД (отношение рисков (ОР) = 0,58; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,5–0,68;  $p < 0,001$ ).

Изучение роли пробиотиков связано с немалыми сложностями, особенно когда речь заходит о выборе между использованием одного штамма против комбинации нескольких. Встает вопрос: существуют ли штаммы с наиболее выраженным терапевтическим потенциалом? Данные исследований, в которых использовались комбинированные пробиотики, свидетельствуют о значительно усиленном эффекте (ОР = 0,25; 95% ДИ: 0,15–0,41) по сравнению с исследованиями, основанными на отдельных штаммах (ОР = 0,5; 95% ДИ: 0,29–0,84), особенно в контексте предотвращения диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile* [27]. Эти результаты акцентируют важность более глубокого изучения данного вопроса в будущих научных работах.

Дополнительная информация об исследованиях с применением пробиотиков для лечения и профилактики ААД, включая дозировку и продолжительность лечения приведена в таблице 2.

Учитывая широкое использование пробиотиков в качестве профилактического лечения при ААД, данные о соответствующей продолжительности такой терапии у пациентов, принимающих антибиотики, остаются неоднозначными. В метаанализе, проведенном Goodman и соавторами, продолжительность применения пробиотиков варьировалась от 5 до 56 дней, при этом в большинстве случаев их прием начинался сразу с началом антибиотикотерапии и продолжался до одной недели после ее окончания [38]. Согласно систематическому обзору, выполненному Sniffen и др., максимальная эффективность пробиотиков наблюдалась в течение нескольких дней после начала антибиотикотерапии и сохранялась на протяжении 7–28 дней после ее завершения [39].

Анализируя долгосрочное воздействие антибиотиков, можно сделать вывод о потенциальной пользе длительного приема пробиотиков, которые могут обеспечить поддержку микробиоте кишечника в период, когда она подвергается воздействию антибиотикотерапии.

В настоящее время во всем мире нет единого мнения относительно рекомендаций по клиническому использованию пробиотиков при ААД. Это подчеркивает острую необходимость дальнейших исследований и эффективного распространения информации по мере ее появления.

Таблица 2 – Рандомизированные контролируемые исследования лечения или профилактики ААД с использованием пробиотиков

Пробиотик	Дозировка и продолжительность приема	Ссылка
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	дети < 12 кг: $1 \times 10^{10}$ КОЕ, 1 раз в день, дети > 12 кг: $2 \times 10^{10}$ КОЕ, 1 раз в день; 10 дней	[28]
<i>Saccharomyces boulardii</i>	500 мг, 2 раза в день, 2 недели	[29]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011 <i>Lactobacillus acidophilus</i> R0052	$2 \times 10^9$ КОЕ, 1 капсула 2 раза в день, 2 недели	[30]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	$>1 \times 10^5$ КОЕ/мл ( <i>L. acidophilus</i> ) $>1 \times 10^5$ КОЕ/мл ( <i>L. casei</i> ) $>1 \times 10^6$ КОЕ/мл ( <i>B. longum</i> ) $>1 \times 10^8$ КОЕ/мл ( <i>S. thermophilus</i> ); один флакон (150 мл) в день, 3 недели	[31]
<i>Lactobacillus plantarum</i>	$5 \times 10^7$ КОЕ/мл, 200 мл/день	[32]
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730	$10^8$ КОЕ /табл., 1 табл. 2 раза в день, 4 недели	[33]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 <i>Bifidobacterium</i> Bb-12	$5,2 \times 10^9$ КОЕ ( <i>L. rhamnosus</i> ) $5,9 \times 10^9$ КОЕ ( <i>B. Bb-12</i> ) $8,3 \times 10^9$ КОЕ ( <i>L. acidophilus</i> LA-5)	[34]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5 <i>Bifidobacterium</i> Bb-12	$4 \times 10^9$ КОЕ, 14 дней	[35]
<i>Saccharomyces boulardii</i>	$5,1 \times 10^9$ КОЕ/капсула, 1 капсула 2 раза в день, 12 дней	[36]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12	$>1 \times 10^6$ КОЕ/г, 125 г, 2 раза в день, 5 недель	[37]

### Заключение

Исследования по использованию микроорганизмов для модуляции кишечного микробиома и улучшения здоровья растут быстрыми темпами с момента официального определения пробиотиков. Возможность воздействия на эти микробные сообщества открывает перспективы для разработки новых профилактических подходов к лечению диареи, ассоциированной с приемом антибиотиков, и других желудочно-кишечных нарушений.

Как уже упоминалось, недавние метаанализы подтверждают эффективность пробиотиков для профилактики ААД. Однако существуют большие различия в данных, лежащих в основе эффективности отдельных пробиотиков. В частности, отмечена эффективность таких пробиотических штаммов, как *S. boulardii* и некоторых видов лактобацилл, хотя их использование усложняется тем фактом, что они зачастую представлены в составе сложных смесей.

В дальнейшем исследования должны быть сосредоточены на конкретных штаммах, требованиях к дозировке, проблемах безопасности и факторах пациента, связанных с состоянием пациентов, которые могут помочь врачам сделать целенаправленный выбор в отношении использования пробиотиков для лечения диареи, связанной с антибиотиками, и других желудочно-кишечных расстройств.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках программно-целевого финансирования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ИРН BR21882248 «Разработка и организация производства оригинальных отечественных лекарственных средств по стандартам GMP» на 2023-2025 гг.).

**Литература:**

- 1 Allen S.J., Wareham K., Wang D., Bradley C., Hutchings H., Harris W., Dhar A., Brown H., Foden A., Gravenor M.B. et al. Lactobacilli and Bifidobacteria in the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhoea and *Clostridium Difficile* Diarrhoea in Older Inpatients (PLACIDE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. *The Lancet*. 2013, 382: 1249–1257. (doi:10.1016/S0140-6736(13)61218-0)
- 2 McFarland L.V. Antibiotic-Associated Diarrhea: Epidemiology, Trends and Treatment. *Future Microbiol*. 2008, 3: 563–578. (doi:10.2217/17460913.3.5.563)
- 3 Wistrom J. Frequency of Antibiotic-Associated Diarrhoea in 2462 Antibiotic-Treated Hospitalized Patients: A Prospective Study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001, 47: 43–50. (doi:10.1093/jac/47.1.43)
- 4 Li Y., Xia S., Jiang X., Feng C., Gong S., Ma J., Fang Z., Yin J., Yin Y. Gut Microbiota and Diarrhea: An Updated Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021, 11: 625210. (doi:10.3389/fcimb.2021.625210)
- 5 Zimmermann P., Curtis N. The Effect of Antibiotics on the Composition of the Intestinal Microbiota - a Systematic Review. *Journal of Infection*. 2019, 79: 471–489. (doi:10.1016/j.jinf.2019.10.008)
- 6 van den Nieuwboer M., van de Burgwal L.H.M., Claassen E. A Quantitative Key-Opinion-Leader Analysis of Innovation Barriers in Probiotic Research and Development: Valorisation and Improving the Tech Transfer Cycle. *PharmaNutrition*. 2016, 4: 9–18. (doi:10.1016/j.phanu.2015.09.003)
- 7 Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L., Canani R.B., Flint H.J., Salminen S. 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: 506–514. (doi:10.1038/nrgastro.2014.66)
- 8 Sherman P.M., Johnson-Henry K.C., Yeung H.P., Ngo P.S.C., Goulet J., Tompkins T.A. Probiotics Reduce Enterohemorrhagic *Escherichia Coli* O157:H7- and Enteropathogenic *E. Coli* O127:H6-Induced Changes in Polarized T84 Epithelial Cell Monolayers by Reducing Bacterial Adhesion and Cytoskeletal Rearrangements. *Infect Immun*. 2005, 73: 5183–5188. (doi:10.1128/IAI.73.8.5183-5188.2005)
- 9 Hempel S., Newberry S., Ruelaz A., Wang Z., Miles J.N., Suttorp M.J., Johnsen B., Shanman R., Slusser W., Fu N. et al. Safety of Probiotics Used to Reduce Risk and Prevent or Treat Disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2011, 200: 1–645. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23126627/>)
- 10 Martín R., Langella P. Emerging Health Concepts in the Probiotics Field: Streamlining the Definitions. *Front Microbiol*. 2019, 10: 1047. (doi:10.3389/fmicb.2019.01047)
- 11 Elvers K.T., Wilson V.J., Hammond A., Duncan L., Huntley A.L., Hay A.D., van der Werf E.T. Antibiotic-Induced Changes in the Human Gut Microbiota for the Most Commonly Prescribed Antibiotics in Primary Care in the UK: A Systematic Review. *BMJ Open*. 2020, 10: e035677. (doi:10.1136/bmjopen-2019-035677)
- 12 Ianiro G., Tilg H., Gasbarrini A. Antibiotics as Deep Modulators of Gut Microbiota: Between Good and Evil. *Gut*. 2016, 65: 1906–1915. (doi:10.1136/gutjnl-2016-312297)
- 13 Silverman M.A., Konnikova L., Gerber J.S. Impact of Antibiotics on Necrotizing Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017, 46: 61–76. (doi:10.1016/j.gtc.2016.09.010)
- 14 Langella P., Chatel J.-M. Risk Assessment of Probiotics Use Requires Clinical Parameters. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019, 16: 202–204. (doi:10.1038/s41575-019-0111-4.)
- 15 Zmora N., Zilberman-Schapira G., Suez J., Mor U., Dori-Bachash M., Bashirdes S., Kotler E., Zur M., Regev-Lehavi D., Brik R.B.-Z. et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*. 2018, 174: 1388–1405. (doi:10.1016/j.cell.2018.08.041)
- 16 Suez J., Zmora N., Zilberman-Schapira G., Mor U., Dori-Bachash M., Bashirdes S., Zur M., Regev-Lehavi D., Ben-Zeev Brik R., Federici S. et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell*. 2018, 174: 1406–1423. (doi:10.1016/j.cell.2018.08.047)
- 17 Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*. 2019, 10: S49–S66. (doi:10.1093/advances/nmy063)
- 18 Rolfe R.D. The Role of Probiotic Cultures in the Control of Gastrointestinal Health. *J Nutr*. 2000, 130: 396S–402S. (doi:10.1093/jn/130.2.396S)
- 19 La Fata G., Weber P., Mohajeri M.H. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018, 10: 11–21. (doi:10.1007/s12602-017-9322-6)
- 20 Mekonnen S.A., Merenstein D., Fraser C.M., Marco M.L. Molecular Mechanisms of Probiotic Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea. *Curr Opin Biotechnol*. 2020, 61: 226–234. (doi:10.1016/j.copbio.2020.01.005)
- 21 Patel R., DuPont H.L. New Approaches for Bacteriotherapy: Prebiotics, New-Generation Probiotics, and Synbiotics. *Clinical Infectious Diseases*. 2015, 60: S108–S121. (doi:10.1093/cid/civ177)

- 22 Atassi F., Servin A.L. Individual and Co-Operative Roles of Lactic Acid and Hydrogen Peroxide in the Killing Activity of Enteric Strain *Lactobacillus Johnsonii* NCC933 and Vaginal Strain *Lactobacillus Gasseri* KS120.1 against Enteric, Uropathogenic and Vaginosis-Associated Pathog. *FEMS Microbiol Lett.* 2010, 304: 29–38. (doi:10.1111/j.1574-6968.2009.01887.x)
- 23 Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A., Krabshuis J., Lemair T., Kaufmann P., de Paula J.A. et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol.* 2012, 46(6): 468–81. (doi:10.1097/MCG.0b013e3182549092)
- 24 Szajewska H., Ruszczyński M., Radzikowski A. Probiotics in the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pediatr.* 2006, 149: 367–372. (doi:10.1016/j.jpeds.2006.04.053)
- 25 Vanderhoof J.A., Young R.J. Probiotics in Pediatrics. *Pediatrics.* 2002, 109: 956–958. (doi:10.1542/peds.109.5.956)
- 26 Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N.V., Shanman R., Johnsen B., Shekelle P.G. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA.* 2012, 307: 1959–1969. (doi:10.1001/jama.2012.3507)
- 27 Johnston B.C., Ma S.S.Y., Goldenberg J.Z., Thorlund K., Vandvik P.O., Loeb M., Guyatt G.H. Probiotics for the Prevention of *Clostridium Difficile*-Associated Diarrhea. *Ann Intern Med.* 2012, 157: 878. (doi:10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563)
- 28 Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L., Hanner T.L., Lupo J.V., Young R.J. *Lactobacillus* GG in the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr.* 1999, 135: 564–568. (doi:10.1016/S0022-3476(99)70053-3)
- 29 Duman D.G., Bor S., Ozütemiz O., Sahin T., Oğuz D., Iştan F., Vural T., Sandkci M., İşksal F., Simşek I. et al. Efficacy and Safety of *Saccharomyces Boulardii* in Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhoea Due to *Helicobacter pylori* Eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005, 17: 1357–1361. (doi:10.1097/00042737-200512000-00015)
- 30 Song H.J., Kim, J.-Y., Jung S.-A., Kim S.-E., Park H.-S., Jeong Y., Hong S.P., Cheon J.H., Kim W.H., Kim H.-J. et al. Effect of Probiotic *Lactobacillus* (Lacidofil® Cap) for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *J Korean Med Sci.* 2010, 25: 1784–1791. (doi:10.3346/jkms.2010.25.12.1784)
- 31 Kim M.N., Kim N., Lee S.H., Park Y.S., Hwang J., Kim J., Jeong S., Lee D.H., Kim J.S., Jung H.C. et al. The Effects of Probiotics on PPI-Triple Therapy for *Helicobacter Pylori* Eradication. *Helicobacter.* 2008, 13: 261–268. (doi:10.1111/j.1523-5378.2008.00601.x)
- 32 Lönnemark E., Friman V., Lappas G., Sandberg T., Berggren A., Adlerberth I. Intake of *Lactobacillus Plantarum* Reduces Certain Gastrointestinal Symptoms during Treatment with Antibiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2010, 44: 106–112. (doi:10.1097/MCG.0b013e3181b2683f)
- 33 Cimperman L., Bayless G., Best K., Diligente A., Mordarski B., Oster M., Smith M., Vatakis F., Wiese D., Steiber A. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of *Lactobacillus Reuteri* ATCC 55730 for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Hospitalized Adults. *J Clin Gastroenterol.* 2011, 45: 785–789. (doi:10.1097/MCG.0b013e3182166a42)
- 34 Fox M.J., Ahuja K.D.K., Robertson I.K., Ball M.J., Eri R.D. Can Probiotic Yogurt Prevent Diarrhoea in Children on Antibiotics? A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study. *BMJ Open.* 2015, 5: e006474–e006474. (doi:10.1136/bmjopen-2014-006474)
- 35 Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Ganguly S., Rajendiran C., Mitra M. Randomised Placebo-Controlled Double Blind Multicentric Trial on Efficacy and Safety of *Lactobacillus Acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhoea. *J Assoc Physicians India.* 2013, 61: 708–712. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24772726/>)
- 36 Bravo M.V., Bunout D., Leiva L., de la Maza M.P., Barrera G., de la Maza J., Hirsch S. Effect of Probiotic *Saccharomyces Boulardii* on Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Adult Outpatients with Amoxicillin Treatment. *Rev Med Chil.* 2008, 136: 981–988. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18949181/>)
- 37 de Vrese M., Kristen H., Rautenberg P., Laue C., Schrezenmeir J. Probiotic Lactobacilli and Bifidobacteria in a Fermented Milk Product with Added Fruit Preparation Reduce Antibiotic Associated Diarrhea and *Helicobacter Pylori* Activity. *J Dairy Res.* 2011, 78: 396–403. (doi:10.1017/S002202991100063X)
- 38 Goodman C., Keating G., Georgousopoulou E., Hespe C., Levett K. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhoea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open.* 2021, 11: e043054. (doi:10.1136/bmjopen-2020-043054)
- 39 Sniffen J.C., McFarland L.V., Evans C.T., Goldstein E.J.C. Choosing an Appropriate Probiotic Product for Your Patient: An Evidence-Based Practical Guide. *PLoS One.* 2018, 13: e0209205. (doi:10.1371/journal.pone.0209205)