

Mikroflora jelitowa i jej wpływ na zdrowie człowieka

Wstęp

Opierając się na wiedzy o przyczynowym związku między niektórymi mikroorganizmami a chorobami, Pasteur w 1985 roku powiedział, że istnieją inne mikroby, które są niezbędne dla życia i że zwierzęta całkowicie pozbawione kontaktu z „powszechnie występującymi mikroorganizmami” nie byłyby zdolne do przeżycia. Przewidywał on także możliwość dodawania mikroorganizmów do żywności w celu uzyskania poprawy procesu trawienia⁽¹⁻³⁾.

Bakterie żyją na Ziemi od 3,5 miliarda lat – pojawiły się na niej około 1 miliarda lat po wykształceniu się skorupy ziemskiej. Wczesne kolonie bakteryjne syntetyzowały związki wodorowęglanowe i były zdolne zarówno do produkcji tlenu w procesie fotosyntezy, jak i do wykorzystywania go w procesie oddychania. Powszechnie sądzi się, że wolny tlen w atmosferze powstał dzięki obecności morfologicznie sinicopodobnych skamieniałości na wczesnym etapie historii Ziemi, co sugeruje, że tlenowa fotosynteza i tlenowe oddychanie są procesami związanymi z biochemią bakterii. Mikroby są wciąż wszechobecne i wywierają różnorodny wpływ na każdy aspekt życia, od zakażeń u ludzi, poprzez leczenie skażeń chemicznych aż do obiegu pierwiastków niezbędnych dla utrzymania życia. Ewolucja, immunizacja i globalny obieg mikrobów to tylko kilka z wielu tysięcy mechanizmów, za pomocą których drobnoustroje oddziałują na otaczające je środowisko. Biorąc pod uwagę globalny wpływ mikroorganizmów, przypuszczenia Pasteura nie były błędne.

Niniejszy artykuł koncentruje się na korzystnym wpływie mikroorganizmów na zdrowie człowieka. Dobry probiotyk posiada kilka pożądanych cech. Jest niepatogenny, nietoksyczny, zawiera właściwą liczbę żywych komórek, ma zdolność przeżycia i metabolizowania w jelicie oraz zachowuje żywotność podczas przechowywania i stosowania. Probiotyk dodawany do żywności powinien mieć również dobre właściwości smakowe i zapachowe. Naukowcy stworzyli także pojęcie prebiotyku, który jest składnikiem żywności, nie jest trawiony przez gospodarza, a spożycie którego sprzyja wzrostowi i aktywności pożytecznych bakterii zasiedlających przewód pokarmowy⁽⁴⁻⁹⁾.

Połączenie probiotyku i prebiotyku nazywane synbiotykiem to przyszłość XXI wieku jako element żywności funkcjonalnej⁽¹⁵⁾.

W sierpniu 2010 roku baza danych PubMed zawierała około 9000 artykułów na temat probiotyków i prebiotyków. Celem tego opracowania jest streszczenie danych zgromadzonych w ostatnich 10 latach i przedstawionych w 2010 roku przez Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne (AGA), Międzynarodowe Towarzystwo Badań nad Probiotykami i Prebiotykami (ISAPP) oraz północnoamerykański oddział Międzynarodowego Instytutu Nauk Biologicznych.



dr n. med. Anna Cybulska

Alfa-Lek Lecznica
Profesorsko-Ordynatorska

Wpływ mikroflory jelitowej na zdrowie

W przewodzie pokarmowym człowieka żyje ponad 1014 różnych gatunków mikroorganizmów, co stanowi około 2 kg suchej masy bakterii tworzących złożony ekosystem zwany mikroflorą jelitową (mikrobiotą). Stan tego ekosystemu wywiera znaczący wpływ na zdrowie gospodarza (Blaut, 2002). W chwili narodzin przewód pokarmowy jest środowiskiem jałowym. Kolonizacja bakteryjna rozpoczyna się podczas porodu. Pierwsze bakterie, które zasiedlają jelito grube, to beztlenowce, takie jak *Escherichia coli* i *Streptococcus spp.* Te pierwsze kolonie bakteryjne metabolizują śladowe ilości tlenu w jelicie, zmieniając środowisko na silnie beztlenowe. Rodzaj kolejnych kolonii zależy w dużej mierze od sposobu żywienia niemowlęcia. Ludzkie mleko jest nie tylko kompletnym pożywieniem dla niemowląt, lecz również czynnikiem, który wywołuje istotne zmiany poziomu probiotyków w jelicie niemowlęcia poprzez zawarte w nim oligosacharydy w znacznej prawie 80% ilości (stanowiąc źródło prebiotyku). Na poziom i częstotliwość kolonizacji jelit niemowlęcia mają także wpływ inne czynniki: mikroflora bakteryjna kobiecego układu płciowego, warunki sanitarne, techniki położnicze, poród naturalny lub cesarskie cięcie oraz metoda karmienia. Ostatnia faza kolonizacji przez bakterie następuje w czasie odstawiania od piersi, gdy u dziecka rozwija się złożona mikroflora bakteryjna. Większość bakterii bytujących w jelitach osób dorosłych to najliczniejsze nieprzetrwalikujące bakterie beztlenowe, do których należą między innymi *Bacteroides spp.* i *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Fusobacterium spp.* oraz różne paciorkowce gram-dodatnie. Bakterie obecne w mniejszej liczbie to *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*⁽⁷⁾.

Mikroorganizmy bytujące w jelicie grubym rozkładają dostępne substraty pochodzące z diety lub powstające endogennie. Ze względu na aktywność metaboliczną i produkty końcowe fermentacji, bakterie jelitowe można podzielić na pożyteczne lub potencjalnie patogenne.

Na różnorodność i ilość mikroflory obecnej w różnych odciwkach układu pokarmowego mogą wpływać następujące czynniki: wartość pH treści jelit, dostępność substancji odżywczych, wiek gospodarza, stan zdrowia gospodarza, przyjmowane leki (w tym antybiotyki), NLPZ, IPP, przebyte operacje jelitowe, przebyta chemo- i radioterapia. Wymienione przykłady mogą zaburzać skład mikrobioty jelit i prowadzić do tak zwanej dysbiozy.

Zakwaszenie środowiska jelitowego przez probiotyki może hamować rozwój patogenów i produkcję prokarcynogenów (na przykład amoniaku i amin). W różnorodnej populacji mikroorganizmów fermentacja węglowodanów powoduje powstawanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, w tym maślanu, który wykazuje właściwości hamujące syntezę DNA i stymulujące apoptozę. Te związki mogą odgrywać istotną rolę w zapobieganiu nowotworom nie tylko układu pokarmowego (rak stercza, rak jelita grubego, rak sutka), lecz również nie dopuszczać do uszkodzeń wątroby (NASH). Prozdrowotne działanie mikroflory bakteryjnej może polegać między innymi na immunostymulacji komórek NK, poprawie procesu trawienia i wchłaniania, czasu tranzytu jelitowego, ograniczeniu wzdęć, obniżeniu cholesterolu, zahamowaniu rozwoju potencjalnych patogenów biorących udział w stymulacji chorób zapalnych jelit, alergii nie tylko pokarmowej, poprawie tolerancji laktozy. Fermentacja węglowodanów i powstawanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych istotnie zwiększa wchłanianie wapnia, magnezu i fosforu⁽⁹⁾. Wiele mikroorganizmów obecnych we florze bakteryjnej jelit wytwarza witaminy (D, E, K) i minerały, w wyniku czego może mieć swój udział w hamowaniu rozwoju osteoporozy⁽⁸⁻¹⁴⁾. Dane z ponad 700 randomizowanych kontrolowanych badań na ludziach wskazują, że niektóre bakterie jelitowe mogą być pomocne w zapobieganiu chorobom cywilizacyjnym, a zwłaszcza otyłości i jej konsekwencjom.

Wysokotłuszczowa, ubogobłonnikowa dieta ma wpływ na zmniejszenie pożądanej flory probiotycznej jelit, co skutkuje zwiększonym ryzykiem chorób cywilizacyjnych związanych z otyłością, którą nazwano epidemią XXI wieku (rys. 1).

Ryzyko większości chorób przewodu pokarmowego, nawet zgonu, wzrasta wraz ze zwiększeniem BMI.

Rozróżnia się kilka poziomów interakcji gospodarz – bakteria. Do tej grupy należy między innymi interakcja między bakteriami w świetle jelita, bakteriami w ścianie a układem odpornościowym.

Zwierzęta hodowane w warunkach wolnych od drobnoustrojów są bardzo podatne na infekcje, co dowodzi, że

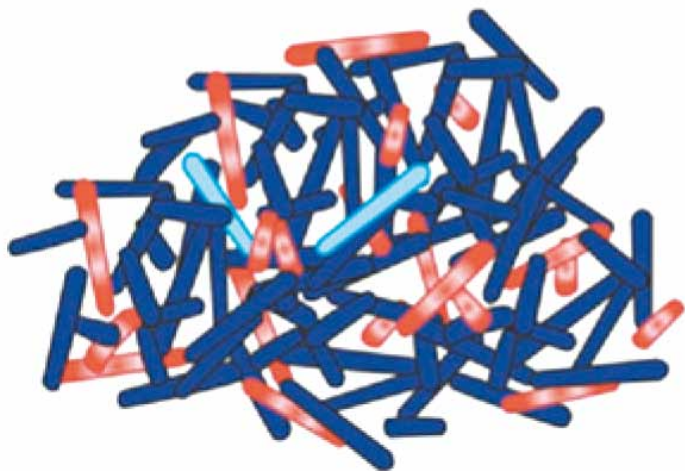
mikroflora bakteryjna jelit stanowi istotną barierę obronną organizmu. Probiotyki konkurują z patogenami o miejsce adhezji, wykorzystują te same substancje odżywcze i produkują związki hamujące rozwój patogenów^(11,12). W chwili narodzin układ odpornościowy jest niedojrzały i rozwija się pod wpływem kontaktu z mikroflorą bakteryjną jelit. Dzięki wrodzonemu układowi odpornościowemu organizm gospodarza rozpoznaje specyficzne środowisko bakteryjne i uwalnia cząsteczki sygnałowe (cytokiny i chemokiny), co powoduje wystąpienie odpowiedzi odpornościowej⁽¹³⁾. Adhezja mikroorganizmów jelitowych i patogenów wykazuje wysoką zmienność w zależności od danego szczepu i nie jest trwała. Wiele probiotyków może jednak hamować adhezję i powodować przemieszczenie patogenów, takich jak *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* i *Clostridium difficile*⁽¹³⁾.

Wiele badań potwierdza skuteczność mikroflory bakteryjnej jelit w leczeniu zaburzeń o różnej ciężkości i możliwość jej modyfikacji w celu uzyskania lepszych efektów prozdrowotnych. Choć wiedza na temat patomechanizmów działania probiotycznej flory jelitowej jest rozległa, to nadal jest wiele do zbadania. Badania nowych obszarów nabierają przyspieszenia, aby potwierdzić jej przyczynowo-skutkowy charakter.

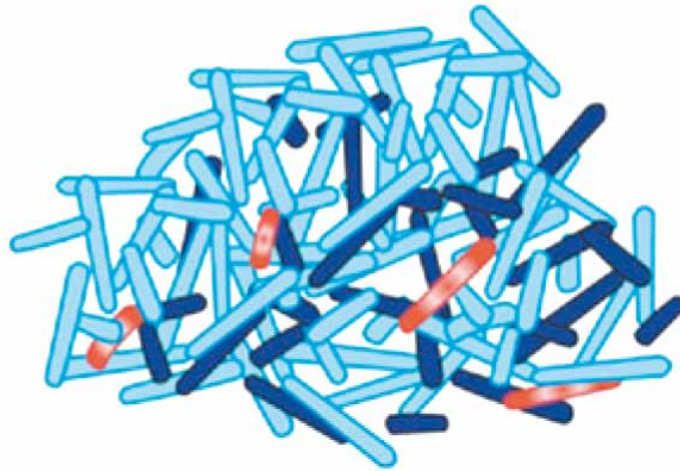
Wpływ stosowania probiotyków na stan zdrowia i rozwój chorób

Probiotyki są obecnie przedmiotem badań klinicznych. Dostępnych jest coraz więcej danych, które wykazują skuteczność różnych szczepów bakterii probiotycznych w łagodzeniu przewlekłych chorób zapalnych jelit, biegunek infekcyjnych, leczeniu zapań, zapalenia pochwy, atopowego zapalenia skóry, alergii pokarmowych i chorób wątroby. Dość dobrze udokumentowany jest fakt, że probiotyki modulują uogólnioną i śluzówkową odpowiedź odpornościową, poprawiają czynność bariery jelitowej i wywierają działanie metaboliczne na gospodarza. Należy jednak podkreślić, że niemożliwe jest przypisanie tych cech wszystkim probiotykom. Każdy szczep musi zostać zbadany indywidualnie pod kątem swych właściwości. **Kluczem do efektyw-**

Rys. 1. Dieta wysokotłuszczowa



Dieta niskotłuszczowa



nego stosowania probiotyków w leczeniu chorób jest dostosowanie odpowiedniego szczepu bakterii probiotycznych do pożądanego efektu klinicznego.

Wpływ na uogólnioną i śluzówkową odpowiedź odpornościową

Żywe bakterie i składniki bakteryjne obecne w jelitach mogą modulować czynność układu odpornościowego zarówno na poziomie ogólnoustrojowym, jak i śluzówkowym⁽⁴³⁾. Szczepy bakteryjne przesyłają sygnały poprzez specyficzne receptory Toll-like (TLR) usytuowane w ścianie komórkowej, czego skutkiem jest modulacja wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych (rys. 2). Do aktywnych składników sygnałowych bakterii należą enzymy, białka powierzchniowe, izolowane DNA, peptydy lipopolisacharyd (LPS). Receptory TLR to rodzina receptorów odporności wrodzonej, odpowiedzialnych za utrzymanie funkcji bariery śluzówkowej i stymulację mechanizmów obronnych gospodarza⁽⁴³⁻⁴⁶⁾.

Probiotyki modulują szlak sygnałowy czynnika transkrypcyjnego NF- κ B w komórkach nabłonka za pośrednictwem receptorów TLR poprzez uwalnianie rozpuszczalnych mediatorów, w wyniku czego następuje zahamowanie translokacji czynnika NF- κ B do jądra i ograniczenie rozpadu kinazy I κ B^(26, 27).

Poza wpływem na komórki nabłonka jelit dowiedziono również, że probiotyki modyfikują czynność śluzówkowego układu odpornościowego w sposób zależny od szczepu na wiele innych sposobów, wśród których należy wymienić wspomaganie produkcji przeciwciał (wzrost aktywności fagocytów i naturalnych komórek NK), stymulację interleukiny (IL)-10, a jej podwyższony poziom może wywierać bezpośrednie działanie przeciwzapalne (jak w chorobach zapalnych jelit), aktywowanie immunoregulacyjnych komórek dendrytycznych, a nie agresywnej odpowiedzi odpornościowej⁽²⁷⁻³²⁾.

Probiotyki i funkcja bariery

Bakterie probiotyczne wspomagają czynność bariery śluzówkowej jelit poprzez szereg mechanizmów, do których należy między innymi wpływ na nabłonkowe białka połączeń ścisłych, zwiększona produkcja śluzu, produkcja wydzielniczej IgA, zapobieganie apoptozie w komórkach nabłonkowych i nasilona stymulacja produkcji defensyn. Wykazano, że doustne podawanie probiotycznej mieszanki VSL#3 [*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus* i *Lactobacillus delbrueckii* (podgatunek *bulgaricus*), *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus salivarius* (podgatunek *thermophilus*)] pozwala na indukcję i utrzymanie remisji w *colitis ulcerosa* oraz w leczeniu tzw. zbiorników jelitowych (*pouch*) u chorych po kolektomii z powodu chorób zapalnych jelit.

Bifidobacterium, dominujący gatunek bakteryjny w jelitach, poprawia między innymi skład mikroflory poprzez redukcję mikroflory patogennej (Nishida i wsp., 2004).

Potwierdzono, że *Bifidobacterium lactis* DN-173 010



posiada wysoką odporność na kwas żołądkowy i kwasy żółciowe oraz zdolność przechodzenia przez przewód pokarmowy człowieka i docierania do jelita grubego w postaci żywej (Pochart i wsp., 1992). **Istnieje kilka doniesień europejskich na temat wpływu tego szczepu na ludzki przewód pokarmowy, szczególnie czas tranzytu jelitowego** (Bouvier M., 2001, Marteau i wsp., 2002; Mance i wsp., 2003)^(33,34).

Działanie przeciwbakteryjne i metaboliczne

Probiotyki wstrzymują inwazję patogenów za pomocą różnych mechanizmów, do których należy między innymi kompetycyjne wykluczanie patogenów i rozkład niestrawionych polisacharydów w celu wytworzenia krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, co obniża pH i hamuje rozwój patogenów. Wiele szczepów bakterii z grupy *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* jest zdolnych do konkrowania z patogenami o miejsce wiązania na powierzchni komórek nabłonka jelitowego; są one również zdolne do przemieszczania patogenów, które uległy już wiązaniu⁽³⁵⁻⁴⁰⁾. Najnowsze badania metabolicznej aktywności *Lactobacillus paracasei* i *Lactobacillus rhamnosus* wykazały również, że probiotyki modyfikują wątrobowy metabolizm tłuszczów u gospodarza, obniżają poziom lipoprotein w osoczu i stymulują glikolizę⁽⁴¹⁾.

Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania probiotyków i prebiotyków

Mimo że określenie „probiotyk” pojawiło się dopiero w 1953 roku, prozdrowotne działanie pewnych bakterii obserwowano od ponad stu lat⁽⁴²⁾. W 1906 roku Tissier zauważył, że znaczna kolonizacja stolca przez bifidobakterie jest związana z mniejszym prawdopodobieństwem biegunki u dzieci⁽⁴³⁾. W ciągu ostatnich 25 lat przeprowadzono wiele badań nad probiotykami i ich stosowaniem w różnych wskazaniach, takich jak biegunka poantybiotykowa, martwicze zapalenie jelit, zapalna choroba jelit i choroby pozajelitowe, do których należy między innymi atopowe zapalenie skóry i nawracające infekcje układu moczowego⁽⁴⁴⁾. Z uwagi na fakt coraz częstszego rozpatrywania podawania probiotyków w kontekście terapeutycznym, należy zastanowić się nad ogólnymi zagadnieniami praktycznymi.

Organizacja Narodów Zjednoczonych do Spraw Wyżywienia i Rolnictwa oraz Światowa Organizacja Zdrowia definiują probiotyki jako „żywe mikroorganizmy, które po podaniu w odpowiedniej ilości (CFU, jednostka tworząca kolonię) zapewniają korzyści zdrowotne u gospodarza”.

Istnieją pewne kliniczne implikacje tej definicji. Określenie „probiotyki” nie ogranicza się wyłącznie do bakterii. Do probiotyków można zaliczyć również niektóre szczepy drożdży⁽⁴⁵⁾.

Ponadto zawartość „żywych kultur” niekoniecznie oznacza, że produkt jest probiotykiem. Szczep probiotyku musi być obecny w odpowiedniej ilości, należy również wykazać jego działanie prozdrowotne.

Produkty spożywcze muszą zawierać określoną liczbę szczepów probiotyków, aby wywołać pożądany efekt zdrowotny. Należy ponownie podkreślić, że sama obecność żywych kultur w żywności niekoniecznie czyni z produktu probiotyk. Korzyści należy potwierdzić badaniami randomizowanymi z podwójnie ślepą próbą i placebo.

W ocenie dostępnych publikacji naukowych lekarze powinni zwracać uwagę na szczep (a nie tylko rodzaj i gatunek) wykorzystany w określonym badaniu, ponieważ skuteczność jednego szczepu probiotyku nie oznacza, że skuteczność innych będzie taka sama. Amerykańska Kolekcja Hodowli Komórkowych (ATCC), ustanowiona w 1914 roku i zarejestrowana w 1925 roku, posiada ponad 18000 szczepów bakteryjnych, w tym 4600 gatunków z 963 rodzajów. Różne szczepy probiotyków wywierają korzystny wpływ za pomocą wielu odmiennych mechanizmów⁽⁴⁶⁾ i mogą działać synergistycznie z innymi bakteriami. Właściwości i działanie kliniczne jednego szczepu probiotyku może różnić się od właściwości drugiego szczepu, nawet jeśli należą one do tego samego rodzaju i gatunku.



Obecnie nie ma jednolitych rekomendacji dotyczących dawkowania probiotyków; dawkę można przyjmować dwa razy na dobę lub okresowo kilka razy w tygodniu. W przypadku populacji pediatrycznej niektórzy lekarze zalecają podawanie połowy dawki przeznaczonej dla dorosłych dzieciom o przeciętnej masie ciała i jednej czwartej dawki przeznaczonej dla dorosłych niemowlętom. Nie jest jednak jasne, czy istnieje taka konieczność. Ulotki dołączone do wielu produktów zawierają stwierdzenie „do końca okresu przydatności”, co wskazuje, że produkt spożyty przed końcem okresu przydatności zawiera minimalną liczbę jednostek CFU, oraz stwierdzenie „po wyprodukowaniu”, co odpowiada maksymalnej liczbie jednostek CFU zawartej w produkcie.

Wpływ na przestrzeganie zasad terapii przez pacjentów

Dane z badań klinicznych wskazują, że wskaźnik przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów wynosi od 43% do 78%. Większa złożoność schematu leczenia oznacza prawdopodobieństwo mniejszego przestrzegania zale-

ceń. Dodanie probiotyku może mieć pozytywny wpływ na stosowanie się pacjentów do wskazań lekarza i efekty leczenia (przykładowo dodanie probiotyku w celu zapobiegania biegunce poantybiotykowej na przykład chorych w trakcie trwania eradykacji Hp).

Wnioski

Od 2000 roku zrozumienie roli, jaką odgrywa mikroflora jelit w odżywianiu, zachowaniu zdrowia i występowaniu chorób, uległo istotnej poprawie. W badaniach profilów transkrypcyjnych i różnic genetycznych cechujących różne mikroorganizmy stosowane są najnowsze technologie, co umożliwia poznanie ich składu i aktywności w układzie pokarmowym oraz poznaniu sposobu, w jaki są one metabolizowane po spożyciu. Podstawą dalszego rozwoju suplementów i pro-

duktów żywnościowych oraz planowania przyszłych badań klinicznych jest odpowiedni wybór szczepów bakterii probiotycznych. Badania *in vitro* są przydatne w ocenie bezpieczeństwa i skuteczności szczepów bakterii probiotycznych, nie są one jednak wystarczające do uzasadnienia ich stosowania *in vivo*. Ostatnie badania naukowe wskazały wiele mechanizmów, za pośrednictwem których probiotyki wywierają działanie prozdrowotne u ludzi i zwierząt laboratoryjnych. Probiotyki i prebiotyki wspomagają leczenie wielu zaburzeń układu pokarmowego, w tym zaburzeń immunologiczno-zapalnych, oraz profilaktykę niektórych chorób zakaźnych. Istnieją przesłanki sugerujące, że probiotyki i prebiotyki mogą sprzyjać zapobieganiu otyłości i cukrzycy typu 2, konieczne są jednak dalsze badania wyjaśniające funkcjonalne aspekty probiotyków w produktach.

Piśmiennictwo

- Pasteur L.: Observations relatives à la note précédente de M. Duclaux. CR Acad. Sci. (Paris). 1885; 100: 68.
- Wöstmann B.S.: The germfree animal in nutritional studies. Annu. Rev. Nutr. 1981; 1: 257-279.
- Schopf J.W.: Fossil evidence of Archaean life. Philos.Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2006; 361: 869-885.
- Buckley M.R.: Microbial Communities: From Life Apart to Life Together. Washington, DC: American Academy of Microbiology; 2003; Available at: <http://academy.asm.org/images/stories/documents/microbialcommunities.pdf>. Accessed 23 September 2010.
- Fuller R. (red.): Probiotics: The Scientific Basis. Chapman & Hall, Londyn 1992.
- Gibson G.R., Roberfroid M.B.: Dietary modulation of the colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J. Nutr. 1995; 125:1401-1412.
- Gibson G.R., Probert H.M., van Loo J.A. i wsp.: Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. Nutr. Res. Rev. 2004; 17: 259-275.
- Kerckhoffs A.P., Samson M., van Berge Henegouwen G.P. i wsp.: Sampling microbiota in the human gastrointestinal tract. [W:] Ouwehand A., Vaughan E.E. (red.): Gastrointestinal Microbiology. Taylor & Francis Ltd, Nowy Jork 2006: 25-50.
- Chaia A.P., Oliver G.: Intestinal microflora and metabolic activity. [W:] Feller R., Perdigon G. (red.): Gut Flora, Nutrition, Immunity, and Health. Blackwell Publishers, Oxford 2003: 77-98.
- McCracken V.J., Gaskins H.R.: Probiotics and the immune system. [W:] Tannock G.W. (red.): Probiotics: A Critical Review. Horizon Scientific Press, Wymondam 1999: 85-111.
- Lievín V., Peoffer I., Hudault S. i wsp.: *Bifidobacterium* strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. Gut 2000; 47: 646-652.
- Collado M.C., Gueimonde M., Hernandez M. i wsp.: Adhesion of selected *Bifidobacterium* strains to human intestinal mucus and its role in enteropathogen exclusion. J. Food Prot. 2005; 68: 2672-2678.
- Baron M.: A patented strain of *Bacillus* coagulans increased immune response to viral challenge. Postgrad. Med. 2009; 121: 114-118.
- Kim J.Y., Kwon J.H., Ahn S.H. i wsp.: Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Pediatr. Allergy Immunol. 2010; 21: e386-e393.
- Fujimori S., Gudis K., Mitsui K. i wsp.: A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis. Nutrition 2009; 25: 520-525.
- Hosoki K., Nakamura A., Nagao M. i wsp.: Differential activation of eosinophils by "probiotic" *Bifidobacterium bifidum* and "pathogenic" *Clostridium difficile*. Int. Arch. Allergy Immunol. 2010; 152: 83-89.
- Dong H., Rowland I., Tuohy K.M. i wsp.: Selective effects of *Lactobacillus casei* Shirota on T cell activation, natural killer cell activity and cytokine production. Clin. Exp. Immunol. 2009; 161: 378-388.
- Lopez P., Gueimonde M., Margolles A., Suarez A.: Distinct *Bifidobacterium* strains drive different immune responses *in vitro*. Int. J. Food Microbiol. 2010; 138: 157-165.
- van Hoven E., Korthagen N.M., de Kivit S. i wsp.: Exposure of intestinal epithelial cells to UV-killed *Lactobacillus* GG but not *Bifidobacterium breve* enhances the effector immune response *in vitro*. Int. Arch. Allergy Immunol. 2010; 152: 159-168.
- Chiu Y.H., Hsieh Y.J., Liao K.W., Peng K.C.: Preferential promotion of apoptosis of monocytes by *Lactobacillus casei rhamnosus* soluble factors. Clin. Nutr. 2010; 29: 131-140.
- Paoilillo R., Romano Carratelli C., Sorrentino S. i wsp.: Immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* on human colon cancer cells. Int. Immunopharmacol. 2009; 9: 1265-1271.
- Llopis M., Antolin M., Carol M. i wsp.: *Lactobacillus casei* downregulates commensals' inflammatory signals in Crohn's disease mucosa. Inflamm. Bowel Dis. 2009; 15: 275-283.
- Zhou Y., Qin H., Zhang M. i wsp.: *Lactobacillus plantarum* inhibits intestinal epithelial barrier dysfunction induced by unconjugated bilirubin. Br. J. Nutr. 2010; 104: 390-401.
- Miyauchi E., Morita H., Tanabe S.: *Lactobacillus rhamnosus* alleviates intestinal barrier dysfunction in part by increasing expression of zonula occludens-1 and myosin light-chain kinase *in vivo*. J. Dairy Sci. 2009; 92: 2400-2408.
- Mukherjee P., Dani A., Bhatia S. i wsp.: Efficient presentation of both cytosolic and endogenous transmembrane protein antigens on MHC class II is dependent on cytoplasmic proteolysis. J. Immunol. 2001; 167: 2632-2641.
- Petrof E.O., Claud E.C., Sun J. i wsp.: Bacteria-free solution derived from *Lactobacillus plantarum* inhibits multiple NF-kappaB pathways and inhibits proteasome function. Inflamm. Bowel Dis. 2009; 15: 1537-1547.
- de LeBlanc Ade M., Castillo N.A., Perdigon G.: Anti-infective mechanisms induced by a probiotic *Lactobacillus* strain against *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection. Int. J. Food Microbiol. 2010; 138: 223-231.
- Paineau D., Carcano D., Leyer G. i wsp.: Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double-blind, randomized, controlled trial. FEMS Immunol. Med Microbiol. 2008; 53: 107-113.
- Macpherson A.J., Slack E.: The functional interactions of commensal bacteria with intestinal secretory IgA. Curr. Opin. Gastroenterol. 2007; 23: 673-678.
- Kwon H.K., Lee C.G., So J.S. i wsp.: Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. Proc. Natl. Acad. Sci USA 2010; 107: 2159-2164.
- Hart A.L., Lammers K., Brigidi P. i wsp.: Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. Gut 2004; 53: 1602-1609.
- Christensen H.R., Frokiaer H., Pestka J.J.: Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. J. Immunol. 2002; 168: 171-178.
- Schlee M., Harder J., Koten B. i wsp.: Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte beta-defensin 2. Clin. Exp. Immunol. 2008; 151: 528-535.
- Wehkamp J., Harder J., Wehkamp K. i wsp.: NF-kappaB- and AP-1-mediated induction of human beta defensin-2 in intestinal epithelial cells by *Escherichia coli* Nissle 1917: a novel effect of a probiotic bacterium. Infect. Immun. 2004; 72: 5750-5758.
- Collado M.C., Meriluoto J., Salminen S.: Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. Lett. Appl. Microbiol. 2007; 45: 454-460.
- Candela M., Seibold G., Vitali B. i wsp.: Real-time PCR quantification of bacterial adhesion to Caco-2 cells: competition between *Bifidobacteria* and enteropathogens. Res. Microbiol. 2005; 156: 887-895.
- Roselli M., Finamore A., Britti M.S., Mengheri E.: Probiotic bacteria *Bifidobacterium animalis* MB5 and *Lactobacillus rhamnosus* GG protect intestinal Caco-2 cells from the inflammation-associated response induced by enterotoxigenic *Escherichia coli* K88. Br. J. Nutr. 2006; 95: 1177-1184.
- Sherman P.M., Johnson-Henry K.C., Yeung H.P. i wsp.: 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.
- Mukai T., Kaneko S., Matsumoto M., Ohori H.: Binding of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus reuteri* to the carbohydrate moieties of intestinal glycolipids recognized by peanut agglutinin. Int. J. Food Microbiol. 2004; 90: 357-362.
- Tallon R., Arias S., Bressollier P., Urdaci M.C.: Strain- and matrix-dependent adhesion of *Lactobacillus plantarum* is mediated by proteinaceous bacterial compounds. J. Applied Microbiol. 2007; 102: 442-451.
- Martin F.P., Wang Y., Sprenger N. i wsp.: Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model. Mol. Syst. Biol. 2008; 4: 157.
- Council for Agricultural Science and Technology (CAST). Probiotics: Their Potential to Impact Human Health. Issue Paper 36. Ames, IA: CAST; 2007; Available at: <http://www.cast-science.org/displayProductDetails.asp?idProduct=144>. Accessed 3 July 2010.
- Tissier H.: Tritement des infections intestinales par la methode de translocation de la flore bacterienne de l'intestin. CR Soc. Bio. 1906; 60: 359-361.
- Cabana M.D., Shane A.L., Chao C., Oliva-Hemker M.: Probiotics in primary care pediatrics. Clin. Pediatr. (Phila). 2006; 45: 405-410.
- McFarland L.V.: Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. World J. Gastroenterol. 2010; 16: 2202-2222.
- Oelschlaeger T.A.: Mechanisms of probiotic actions: a review. Int. J. Med. Microbiol. 2010; 300: 57-62.
- Marcobal A., Underwood M.A., Mills D.A.: Rapid determination of the bacterial composition of commercial probiotic products by terminal restriction fragment length polymorphism analysis. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2008; 46: 608-611.
- Adams M.R., Marteau P.: On the safety of lactic acid bacteria. Int. J. Food Microbiol. 1995; 27: 263-264.
- Boyle R.J., Robins-Browne R.M., Tang M.L.: Probiotic use in clinical practice: what are the risks? Am. J. Clin. Nutr. 2006; 83: 1256-1264.