

BARBARA SOZAŃSKA, ANDRZEJ BOZNAŃSKI

## Probiotyki w alergii – profilaktyka, leczenie czy efekt placebo

### Probiotics in Allergy – Prophylaxis, Treatment or Placebo Effect

I Katedra Pediatrii, Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

W pracy dokonano przeglądu aktualnych doniesień dotyczących znaczenia probiotyków w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych. Probiotyki – żywe drobnoustroje obecne w pożywieniu, które po spożyciu wywierają korzystne działanie na organizm gospodarza – mogą wpływać na rozwój układu immunologicznego przez oddziaływanie na sam nabłonek jelitowy, a także humoralne i komórkowe mechanizmy odporności. Na podstawie badań klinicznych, stwierdzono, że łagodziły objawy atopowego zapalenia skóry i alergii pokarmowej. Probiotyki mogłyby zatem stać się nowym sposobem zapobiegania lub leczenia chorób alergicznych (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 4, 807–812).

**Słowa kluczowe:** probiotyki, *Lactobacillus GG*, choroby alergiczne.

#### Abstract

The authors aimed to show actual knowledge about the role of probiotics in prophylaxis and treatment of allergic diseases. Probiotics, live microorganisms present in food and making a benefit influence of host organism, may influence the development of immunological system by gut epithelium, humoral and cell immunity. After treatment with probiotics improvement of clinical signs was observed in clinical trials. So potentially probiotics might be a novel approach in treatment and prophylaxis of allergic diseases (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 4, 807–812).

**Key words:** probiotics, *Lactobacillus GG*, allergic diseases.

Obserwowany w krajach zachodnich wzrost zachorowań na choroby alergiczne przypisano zmniejszeniu częstości zakażeń w dzieciństwie, zmianom struktury rodziny i warunków życia [1, 2]. Badania epidemiologiczne lat 90. XX w., potwierdzające higieniczną hipotezę rozwoju chorób alergicznych, pozwoliły postawić następną tezę, że wczesna ekspozycja na drobnoustroje może chronić przed rozwojem tych schorzeń. Wczesny kontakt z bakteriami i wirusami modyfikuje oraz stymuluje do prawidłowego rozwoju układ immunologiczny w taki sposób, że przypisywany atopii wzrost wytwarzania Th2 cytokin zostaje na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego hamowany przez odpowiedź typu Th1. Kiedy okazało się, że stymulacja przez drobnoustroje może mieć tak znaczący wpływ na ewentualną przyszłą ekspresję atopii, pojawiły się pierwsze próby zdefiniowania roli probiotyków. Badania składu flory jelitowej

u dzieci szwedzkich i estońskich jako populacji o znaczącej różnicy w częstości występowania schorzeń alergicznych (Szwecja – wysoki odsetek zachorowań, Estonia – niski) wykazały istotne różnice [3]. U dzieci estońskich przeważał *Lactobacillus* i *Eubacterium*, a u szwedzkich – *Clostridium*. Podobne różnice obserwowano w badaniach fińskich [4] i japońskich [5]. Potwierdzało to tezę, która wiąże higieniczny tryb życia ze zmianą jakościową wczesnej kolonizacji bakteryjnej, co z kolei modyfikuje wczesny rozwój układu immunologicznego. Pojawiło się zatem istotne pytanie, czy można regulować dojrzewanie i różnicowanie układu immunologicznego przez dostarczanie odpowiednich niepatogennych drobnoustrojów i jaki mogłoby to mieć wpływ na ekspresję chorób alergicznych?

Naukowe zainteresowanie produktami zawierającymi bakterie fermentacyjne ma jednak znac-

nie dłuższą historię. Ludwik Pasteur już w 1887 r. opublikował wyniki badań nad eliminacją szkodliwych bakterii przez pospolite pałeczki jelitowe. Około 100 lat temu Ilia Miecznikow, laureat nagrody Nobla z 1908 r. otrzymanej za badania nad procesem fagocytozy, uznał sfermentowane mleko za produkt przedłużający życie. Badał stulatków z Europy Wschodniej i zauważył, że spożywają bardzo dużo kwaśnego mleka, co według uczonego mogło wpływać na wyparcie szkodliwych bakterii gnilnych jelita przez wytwarzające kwas mlekowy mikroorganizmy. Miecznikow był także świadom, że jelito noworodka zostaje krótko po urodzeniu kolonizowane przez korzystne, wydzielające kwas mlekowy bifidobakterie. Wprawdzie te sposoby na długowieczność nie zostały nigdy obiektywnie potwierdzone, ale właśnie od tamtego czasu rozpowszechniło się spożywanie jogurtu przez mieszkańców Europy Zachodniej.

Współczesna definicja probiotyków określa je jako żywe mikroorganizmy obecne w pożywieniu lub preparacie farmaceutycznym, które po spożyciu wywierają korzystne działanie na organizm gospodarza. Tę krótką definicję uzupełniają kryteria Fullera [6]: probiotyk nie może być chorobotwórczy lub toksyczny, powinien występować w postaci żywych kultur, być zdolny do przeżycia i metabolizowania w środowisku jelita oraz adherencji do komórek nabłonka jelitowego i trwałej lub przejściowej kolonizacji przewodu pokarmowego.

Najliczniejsze badania kliniczne dotyczą zastosowania jako probiotyków bakterii pałeczek kwasu mlekowego i bifidobakterii. Największe znaczenie przypisuje się szczepom *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus lactis* lub *Bifidobacterium bifidum*. Kryteria probiotyku spełnia także szczep drożdży *Saccharomyces boulardii*.

Kliniczne zastosowanie probiotyków wciąż się rozszerza i obejmuje już nie tylko leczenie i zapobieganie biegunkom poantybiotykowym czy infekcyjnym, ale także dotyczy zespołu nadwrażliwości jelita grubego, zakażenia błony śluzowej żołądka o etiologii *Helicobacter pylori*, nietolerancji laktozy, hipercholesterolemii, zapalenia jelit a nawet zapobiegania nowotworom [7].

## Wpływ probiotyków na układ immunologiczny

Kolonizacja przewodu pokarmowego noworodka zaczyna się wkrótce po urodzeniu. Typ kolonizacji zależy między innymi od rodzaju porodu (naturalny czy przez cięcie cesarskie) oraz rodzaju pokarmu (mleko matki czy preparat humanizowa-

ny) [8]. Prawdopodobnie także inne czynniki środowiskowe mają wpływ na rodzaj kolonizujących bakterii, o czym świadczą badania niemowląt w różnych krajach. Mikroorganizmy, które jako pierwsze zasiedlają jelita mogą różnie modulować ekspresję genów w komórkach nabłonka gospodarza [9], są także największym źródłem wczesnej stymulacji immunologicznej po urodzeniu. Badania na zwierzętach dowodzą, że bakteryjna kolonizacja jelit ma bardzo duży wpływ na dojrzewanie funkcji limfocytów Th1 oraz indukowanie tolerancji pokarmowej [10]. U jałowych zwierząt obserwowano zmniejszenie ukrwienia i opóźnienie dojrzewania nabłonka oraz tkanki układu GALT, będącej największym skupiskiem tkanki limfatycznej organizmu. W okresie niemowlęcym oraz w okresie późniejszym przewód pokarmowy jest stale ekspozowany na ogromne ilości składników różnorodnych bakterii. W zdrowym jelicie układ odpornościowy jest zdolny do osiągnięcia stanu równowagi między ochronną immunogennością bariery nabłonka a układową tolerancją immunologiczną. Probiotyki wywierają wpływ na sam nabłonek jelitowy, a także humoralne i komórkowe mechanizmy odporności i przez to potencjalnie mogłyby wpływać na ekspresję chorób alergicznych [11, 12].

Komórki nabłonka jelitowego odgrywają ważną rolę w prezentacji antygenów dostających się do organizmu doustnie oraz w regulacji odpowiedzi immunologicznej jelit. Zmiany w nabłonku mogą zaburzać te procesy. Aktywacja komórek immunologicznie kompetentnych powoduje wydzielanie wielu cytokin, które mogą powodować uszkodzenie nabłonka. *Lactobacillus rhamnosus GG* podawany jałowym szczurom zwiększał liczbę mitoz w nabłonku jelit [13], w innym badaniu podanie probiotyku zapobiegało wystąpieniu apoptozy komórek nabłonka wywołanej cytokinami [14].

*Lactobacillus* aktywował makrofagi ważne w procesie prezentacji antygenów. W badaniach *in vitro* stymulacja ludzkich komórek jednojądrzastych przez *Lactobacillus rhamnosus GG* powodowała wydzielanie INF- $\gamma$ , IL-12 i IL-18, IL-4 nie było natomiast wykrywalne, a IL-10 bardzo małe. W badaniach na ludzkich monocytach stwierdzono aktywację ścieżek przekazywania sygnału za pośrednictwem NF- $\kappa$ B i cząstek STAT [15]. Wskazuje to na aktywne zaangażowanie Gram-dodatnich bakterii w proces przekazywania sygnałów przez dwa mechanizmy: bezpośrednio prowadząc do aktywacji NF- $\kappa$ B oraz pośrednio przez wydzielanie cytokin prowadząc do aktywacji STAT [15].

Komórki dendrytyczne obecne w przewodzie pokarmowym wpływają na rozwój odpowiedzi zależnej od komórek T, głównie przez polaryzację

odpowiedzi limfocytów. Ekspozycja na *Lactobacillus* wywoływała dysregulację dojrzewania MHC klasy II. Wskazuje to na możliwość ingerowania w proces prezentacji antygeny przez ten probiotyk. Jednak różne szczepy *Lactobacillus* powodowały różną stymulację: *L. casei* silnie indukował wydzielanie IL-12, IL-6 i TNF- $\alpha$  i dojrzewanie markerów powierzchniowych, a *L. reuteri* słabo pobudzał wytwarzanie IL-12 i hamował produkcję innych cytokin [16].

U niemowląt z nadwrażliwością na białka mleka krowiego o mechanizmie nieatopowym obserwowano zmniejszenie ekspresji receptorów CR1, Fc $\gamma$ RI i Fc $\alpha$ R na neutrofilach, a w zdrowiej grupie kontrolnej *Lactobacillus* pobudzał aktywację receptorów neutrofilów [17].

Ciekawe wyniki badań prowadzonych u osób starszych przedstawili Gill et al. [18]. Zmiany funkcjonalne odpowiedzi komórkowej są związane z wiekiem. Komórki NK są ważne dla ochrony przed wirusami i nowotworzeniem, a spadek ich aktywności był obserwowany u osób starszych. Okazało się, że podawanie probiotyków u osób starszych może pobudzać aktywność komórek NK, spożywanie *Lactobacillus rhamnosus* przez 3 tygodnie spowodowało natomiast wzrost liczby komórek NK we krwi obwodowej. Co interesujące – najsilniejszą odpowiedź obserwowano u osób po 70. roku życia.

W badaniach doświadczalnych oceniano także wpływ probiotyków na odpowiedź humoralną. Immunogenność doustnej szczepionki przeciwrotawirusowej była wzmocniona u osób, które przyjmowały jednocześnie *Lactobacillus rhamnosus GG* [19]. Podobny efekt występował przy szczepionce przeciw *Salmonelli typhi*. Obserwowane w przebiegu biegunki lub w chorobie Crohna wydzielanie przeciwciał klasy IgA wzrastało przy jednoczesnym podawaniu probiotyku. Także w badaniach na modelu zwierzęcym podawanie jogurtu z żywymi kulturami bakterii zwiększało produkcję IgA w odpowiedzi na toksynę cholery u chorych myszy [19].

Badania *in vitro* oraz próby kliniczne wskazują, że *Lactobacillus GG* może modyfikować odpowiedź komórek T przez osłabienie odpowiedzi typu Th2. Obserwowano wzrost wydzielania INF- $\gamma$  pod wpływem podawania tego probiotyku [20]. Jest to główne wyjaśnienie możliwego pozytywnego wpływu na zapobieganie lub leczenie chorób atopowych u dzieci, bowiem niedostateczne wydzielanie INF- $\gamma$ , przy przewadze sekrecji IL-4 i produkcji IgE jest podstawowym mechanizmem immunologicznym w rozwoju chorób alergicznych.

Pochard et al. [21] badali wpływ probiotyku *Lactobacillus* na profil uwalnianych cytokin w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej stymu-

lowanych alergenami roztoczy kurzu (*Dermatophagoides pteronyssinus*). Okazało się, że wstępna inkubacja komórek z różnymi szczepami tej bakterii hamowała wydzielanie IL-4 i IL-5, a więc cytokin Th-2, podczas gdy Gram-ujemna bakteria *Escherichia coli* nie wywierała takiego efektu. W hamowaniu ekspresji tych cytokin pośredniczył wydzielany pod wpływem bakterii kwas mlekowego INF- $\gamma$  i IL-12. Podobne zależności obserwowano w badaniach na zwierzętach: zwiększenie wydzielania INF- $\gamma$  i obniżenie stymulowanej alergenem produkcji IL-4 i IL-5. Dokładny mechanizm takiego oddziaływania nie jest jeszcze do końca wyjaśniony. Bierze się pod uwagę możliwość pośredniego wpływu innej cytokiny – IL-10. W badaniu klinicznym podawanie *Lactobacillus rhamnosus GG* było związane z wysokim stężeniem IL-10 i wzrostem ekspresji tej cytokiny w komórkach krwi obwodowej po indukcji mitogenami. Za obserwowany efekt immunomodulacyjny być może odpowiadają tylko określone składniki ściany komórkowej, np. kwas lipoteichowy. Jeśli ta sugestia okazałaby się miarodajna, to być może w przyszłości wystarczyłoby użycie tylko niektórych składników mikroorganizmu, a nie całych żywych bakterii, do wywierania działania probiotycznego.

## Próby zastosowania klinicznego probiotyków

Wszystkie omówione mechanizmy działania probiotyków na układ immunologiczny wymagają dalszych analiz. Równolegle do badań prowadzonych w celu wyjaśnienia złożonych mechanizmów na poziomie komórkowym prowadzone są obserwacje kliniczne oceniające wpływ probiotyków na ekspresję chorób alergicznych.

Pierwsze podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo pochodzi z 1997 r. [22]. Porównywano dwie grupy niemowląt: dzieci z wypryskiem atopowym oraz udokumentowaną przez próbę prowokacyjną alergią na białka mleka krowiego. Niemowlęta były karmione hydrolizowaną mieszką bezmleczną, ale u części z dodatkiem *Lactobacillus GG*. Jednocześnie karmione mlekiem matki dzieci z rozpoznanym wypryskiem atopowym i zdrowe niemowlęta stanowiły grupy referencyjne. Do oceny natężenia zmian skórnych posłużono się indeksem SCORAD. Po 4 tygodniach obserwowano znaczącą poprawę kliniczną u dzieci chorych leczonych *Lactobacillus GG*. Jednocześnie stwierdzono obniżenie się stężenia  $\alpha_1$ -antytrypsyny i TNF- $\alpha$  w kale.

Kolejne badanie tych samych autorów [23] dotyczyło także niemowląt z wypryskiem atopowym, ale do badania włączono dzieci, u których

zmiany skórne pojawiły się w okresie karmienia piersią, a badane niemowlęta nie były wcześniej karmione mieszankami sztucznymi. Oceniano natężenie zmian skórnych zgodnie ze skalą SCORAD oraz stężenie cytokin po 2 miesiącach suplementacji szczepem *Lactobacillus GG* lub *Bifidobacterium lactis*. Wykazano znaczącą poprawę kliniczną w grupie badanej oraz obniżenie stężenia rozpuszczalnej frakcji CD4 – markera aktywacji limfocytów T, a także wzrost stężenia TGF- $\beta$ 1, pośredniczącego w produkcji IgA w grupie leczonej *Bifidobacterium* oraz *Lactobacillus GG*. Obserwacje potwierdzają możliwość modulacji odpowiedzi immunologicznej przez probiotyki.

W następnym badaniu [24, 25] oceniano możliwość zastosowania probiotyków w profilaktyce atopowego zapalenia skóry. Metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo podawano *Lactobacillus GG* matkom z wywiadem atopowym w okresie ciąży i niemowlętom przez 6 miesięcy po urodzeniu w grupie dzieci z dodatnim rodzinnym wywiadem atopowym. Obserwacja trwała 2 lata. U dzieci wykonano badania IgE całkowitej, swoistych przeciwciał tej klasy dla wybranych alergenów oraz testy skórne. Częstość wystąpienia wyprysku atopowego była dwukrotnie niższa u niemowląt przyjmujących probiotyki w porównaniu z grupą kontrolną. Zależność taka utrzymywała się także w wieku 4 lat [26]. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic dotyczących stężenia IgE całkowitej, swoistych IgE oraz wyników testów skórnych, co nie pozwala tłumaczyć korzystnego efektu klinicznego opartego na zmianach w równowadze limfocytów Th1 i Th2.

Tymczasem Pohjavuori et al. [27] badali efekt kliniczny oraz stężenie cytokin w komórkach jednójadrzastych krwi obwodowej u niemowląt z alergią na białka mleka krowiego oraz u dzieci z IgE-zależnym zapaleniem skóry po leczeniu *Lactobacillus GG* lub mieszaniną probiotyków (*L. GG*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Propionibacterium freundereichii*). U niemowląt leczonych *Lactobacillus GG* obserwowano znaczący wzrost wydzielania INF- $\gamma$  zarówno wśród uczulonych na białka mleka krowiego, jak i z atopowym zapaleniem skóry, mieszanina probiotyków natomiast nie wywoływała już takiego efektu. Wydzielanie IL-4 wzrosło u grupy leczonej mieszaniną probiotyków, ale nie w grupie placebo i *Lactobacillus GG*. Te wyniki dowodzą, że efekt działania probiotyków zależy od rodzaju bakterii, a nawet ich szczepu [28–30].

W badaniach Rosenfeldt et al. [31] analizowano efekt podawania *Lactobacillus rhamnosus* i *Lactobacillus reuteri* u dzieci w wieku 1–13 lat z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry, oceniano także stężenie surowiczego eozy-

nofilowego białka kationowego (sECP) i wydzielanie cytokin IL-2, IL-4, IL-10 i INF- $\gamma$ . W czasie badania aktywność choroby według SCORAD znacząco obniżyła się w grupie leczonej probiotykami (polepszenie u 22 vs 6;  $p = 0,001$ ). Obserwowano także znaczące obniżenie stężenia sECP, białka uwalnianego przez aktywowane eozynofile i służącego do monitorowania aktywności atopowego zapalenia skóry, zwłaszcza w zaostrzeniach choroby. Stężenia cytokin nie zmieniły się w sposób istotny. Autorzy pracy badali długość utrzymywania się kolonizacji bakteriami probiotycznymi po zakończeniu ich suplementacji. Okazało się, że jest to proces krótkotrwały, ponieważ już po 5 dniach od zakażenia w próbkach kału nie znaleziono szczepów tych bakterii. Najlepszą metodą oceny zdolności adherencyjnych probiotyków byłaby identyfikacja szczepów w próbkach pobranych drogą biopsji jelitowej, ale ze względu na inwazyjność metody takie badania nie zostały wykonane.

Istnieje niewiele badań określających rolę probiotyków w schorzeniach alergicznych innych niż atopowe zapalenie skóry i alergie pokarmowe, a wyniki tych obserwacji nie są jednoznaczne. W badaniu Helin et al. [32] nie stwierdzono istotnego złagodzenia objawów u pacjentów z alergią na pyłki brzozy w grupie leczonej przez 5 miesięcy szczepem *Lactobacillus rhamnosus*. We wcześniejszym badaniu dużej grupy dorosłych z rozpoznaniem alergicznym nieżytem nosa po regularnym spożywaniu jogurtu z kulturami bakterii przez rok stwierdzono zmniejszenie natężenia objawów i obniżenie stężenia całkowitej IgE w porównaniu do grupy kontrolnej [33]. Badanie wartości spirometrycznych u pacjentów z astmą oskrzelową spożywających jogurt z pałeczkami *Lactobacillus* nie wykazało znaczącego wpływu tego probiotyku na przebieg choroby [34].

Chociaż przeprowadzone dotychczas badania nie dały jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o rolę probiotyków w profilaktyce i leczeniu alergii, to jednak przeniosły obserwacje stojące u podstaw hipotezy higienicznej na grunt klinicznego zastosowania szybciej niż można się było spodziewać. Konieczne są badania dużych grup pacjentów i dłuższe okresy obserwacji, a także opracowanie metod rzeczywistej weryfikacji sposobu oraz czasu trwania kolonizacji przewodu pokarmowego przez bakterie probiotyczne. Nadal otwarte pozostaje pytanie o niewątpliwie złożone immunologiczne mechanizmy oddziaływania probiotyków, szczególnie w okresie pierwotnej kolonizacji tuż po urodzeniu. Gdyby w najbliższych latach udało się poszerzyć stan naszej wiedzy, probiotyki mogłyby stać się przełomowym sposobem zapobiegania i leczenia chorób alergicznych.



## Piśmiennictwo

- [1] **Prescott S:** Allergy: the price we pay for cleaner living? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, 90, 64–70.
- [2] **Sheikh A, Strachan DP:** The hygiene theory: fact or fiction? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, 12, 232–236.
- [3] **Sepp E, Julge K, Vasar M, Naaber P, Bjorksten B, Mikelsaar M:** Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997, 86, 956–961.
- [4] **Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E:** Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107, 129–134.
- [5] **Watanabe S, Narisawa Y, Arase S:** Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111, 587–591.
- [6] **Fuller R:** Probiotics in human medicine. *Gut* 1991, 32, 439–442.
- [7] **Marchand J, Vanderplas Y:** Microorganisms administered in the benefit of the host: myths and facts. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001, 2, 1077–1088.
- [8] **Guarner F, Malagelada J:** Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003, 361, 512–519.
- [9] **Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI:** Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001, 291, 881–884.
- [10] **Matricardi PM:** Probiotics against allergy: data, doubts and perspectives. *Allergy* 2002, 57, 185–187.
- [11] **Capurso L:** Probiotics and prebiotics and food intolerance. *Allergy* 2001, 56, 125–126.
- [12] **Paganelli R, Ciuffreda S, Verna N, Cavallucci E, Paolini F, Ramondo S, Gioacchino M:** Probiotics and food-allergic disease. *Allergy* 2002, 57, 97–99.
- [13] **Banasaz M, Norin E, Holma R, Midtvedt T:** Increased enterocyte production in gnotobiotic rats mono-associated with *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Appl Environ Microbiol* 2002, 68, 3031–3034.
- [14] **Yan F, Polk DB:** Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2002, 277, 5959–5965.
- [15] **Vaarala O:** Immunological effects of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clin Exp Allergy* 2003, 33, 1634–1640.
- [16] **Matricardi PM, Bjorksen B, Bonini S, Bousquet J, Djukanovic R, Dreborg S, Gereda J, Malling HJ, Popov T, Raz E, Renz H:** Microbial products in allergy prevention and therapy. *Allergy* 2003, 58, 461–471.
- [17] **Pelto L, Isolauri E, Lilius EM, Nuutila J, Salminen S:** Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin Exp Allergy* 1998, 28, 1474–1479.
- [18] **Gill HS, Darragh AJ, Cross ML:** Optimizing immunity and gut function in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2001, 5, 80–91.
- [19] **Fang H, Elina T, Heikki A, Seppo S:** Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *Immunol Med Microbiol* 2000, 29, 47–52.
- [20] **Crane J:** Pro and anti: the biotics of allergic disease. *Thorax* 2002, 57, 40–46.
- [21] **Pochard P, Gosset P, Grangette C:** Lactic acid bacteria inhibit TH2 cytokine production by mononuclear cells from allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 110, 617–623.
- [22] **Majamaa H, Isolauri E:** Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99, 179–185.
- [23] **Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S:** Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000, 30, 1604–1610.
- [24] **Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E:** Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001, 357, 1076–1079.
- [25] **Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E:** Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109, 119–121.
- [26] **Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E:** Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003, 361, 1869–1871.
- [27] **Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, Kuitunen M, Tittanen M, Vaarala O, Savilahti E:** *Lactobacillus* GG effect in increasing INF- $\gamma$  production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114, 131–136.
- [28] **Kirjavainen PV, Apostolou E, Salminen SJ, Isolauri E:** New aspects of probiotics – a novel approach in the management of food allergy. *Allergy* 1999, 54, 909–915.
- [29] **del Giudice MM, De Luca MG:** The role of probiotics in the clinical management of food allergy and atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004, 38, 84–85.
- [30] **Vanderhoof JA, Young RJ:** Role of probiotics in the management of patients with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, 90, 99–103.
- [31] **Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen S, Michaelsen K, Paerregaard A:** Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111, 389–395.
- [32] **Helin T, Haahkala S, Haahkala T:** No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 2002, 57, 243–246.
- [33] **Trapp CL, Chang CC, Halpern GM, Keen CL, Gershwin ME:** The influence of chronic yoghurt consumption on populations of young and elderly adults. *Int J Immunother* 1993, 9, 53–64.
- [34] **Wheeler JG, Shema SJ, Bogle ML:** Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997, 79, 229–233.

**Adres do korespondencji:**

Barbara Sozańska  
I Katedra Pediatrii, I Klinika Pediatrii, Alergologii i Kardiologii AM  
ul. Hoene-Wrońskiego 13c  
50-376 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 26.10.2004 r.

Po recenzji: 4.01.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 10.01.2005 r.

Received: 26.10.2004

Revised: 4.01.2005

Accepted: 10.01.2005