

Adam J. Sybilski<sup>1,2</sup>, Maria Węgrzynek<sup>2</sup>

## Znaczenie mikrobiomu i rola probiotyków w prewencji chorób alergicznych

### Role of the microbiome and probiotics in the prevention of allergic diseases

<sup>1</sup> II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

<sup>2</sup> Klinika Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, e-mail: adam.sybilski@cskmswia.pl

#### Streszczenie

Drobnoustroje występują w wielu miejscach naszego organizmu (jelita, skóra, narządy rodne), ale największą grupę stanowią i najważniejszą rolę odgrywają te, które zasiedlają przewód pokarmowy. Wiadomo, że układ pokarmowy płodu jest jałowy, jednak po urodzeniu liczba mikroorganizmów w jelitach noworodka szybko wzrasta. Zasiedlanie przewodu pokarmowego przez bakterie ma fundamentalne znaczenie dla naszego przyszłego życia. Szczególną uwagę zwraca się na tzw. programowanie zdrowotne. Uważa się, że w ciągu 1000 pierwszych dni życia dziecka (obejmujących życie płodowe, okres niemowlęcy i wczesnodziecięcy) mamy możliwość programowania metabolizmu człowieka poprzez odpowiednie żywienie. Prawidłowe żywienie w czasie ciąży, laktacji oraz w pierwszych latach życia dziecka nie tylko zapewnia odpowiednie przyrosty masy ciała i optymalny stan odżywienia, ale również wpływa na odległe – tzw. długofalowe – efekty programowania zdrowotnego. Przypuszczalnie ma też znaczenie w rozwoju chorób alergicznych. Ostatnie dowody wskazują, że ryzyko atopii może być związane z dysbiozą mikrobiomu jelitowego, w związku z tym wzrosło zainteresowanie rolą probiotyków w zapobieganiu zaburzeniom alergicznym. Najlepiej udokumentowane jest podawanie probiotyków kobietom w ciąży, karmiącym oraz dzieciom w pierwszych 6 miesiącach życia jako działanie profilaktyczne zmniejszające częstość atopowego zapalenia skóry. Niektóre dane wskazują także na rolę przyjmowania probiotyków w nabywaniu tolerancji pokarmowej. Dodatkowo istotne jest, by podawany preparat probiotyczny był skuteczny, gdyż nie każdy obecny na rynku gwarantuje pożądane działanie. Szczepy bakterii muszą być przebadane pod kątem ich genomu, skatalogowane w bankach i opatrzone odpowiednim numerem identyfikacyjnym. Tylko z takich skatalogowanych i przebadanych szczepów można hodować kolonie dla najskuteczniejszych preparatów. Gwarantem skuteczności jest nie ilość bakterii, lecz ich jakość.

**Słowa kluczowe:** mikrobiom, probiotyki, choroby alergiczne, dzieci

#### Abstract

Microbes are present in many places in our body (the intestines, skin, reproductive organs), but the majority of them, which play the most important role, are those which reside in the gastrointestinal tract. It is known that the digestive tract of a foetus is sterile; however, after birth, the number of microorganisms in the neonate's intestines grows rapidly. The colonisation of the gastrointestinal tract by bacteria is of fundamental importance to one's future life. Particular attention is paid to the so-called health programming. It is believed that during the first 1,000 days of a child's life (including foetal life, infancy and early childhood), it is possible to programme human metabolism through appropriate nutrition. Adequate nutrition during pregnancy, lactation and the first few years of a child's life not only ensures appropriate weight gain and optimal nutritional status, but is also part of long-term health programming. Presumably, health programming also plays a role in the development of allergic diseases. Recent evidence indicates that the risk of atopy may be associated with intestinal dysbiosis; as a result, there has been a growing interest in the role of probiotics in the prevention of allergic diseases. The best documented practice is the preventative administration of probiotics to pregnant and nursing women, and to children in their first 6 months of life in order to reduce the rate of atopic dermatitis. Certain data also point to the role of probiotics in the acquisition of food tolerance. In addition, it is important that the probiotic administered be effective, since not every formulation present on the market guarantees the desired effect. The bacterial strains must be examined for their genome, catalogued in banks and marked with an appropriate identification number. It is only from such catalogued and well-studied strains that colonies for the most effective formulations can be grown. It is not quantity, but quality of the bacteria that ensures their effectiveness.

**Keywords:** microbiome, probiotics, allergic diseases, children

## WSTĘP

Choroby alergiczne stają się coraz powszechniejszym problemem społecznym, niezależnie od postępu wiedzy, jaki dokonał się w ostatnich latach. W poszukiwaniu czynników, które w sposób pośredni lub bezpośredni mogą wpływać na rozwój chorób alergicznych, zwraca się uwagę na rodzaj mikroflory przewodu pokarmowego. W organizmie człowieka jest ona zdominowana głównie przez pałeczki kwasu mlekowego i stanowi fizjologiczną barierę w patomechanizmie wielu chorób, w tym w rozwoju alergii. Istotne znaczenie mają probiotyki, które niezależnie od wpływu na zachowanie fizjologicznej flory w przewodzie pokarmowym wykazują działanie immunomodulacyjne. W przeprowadzonym kilka lat temu badaniu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) cechy alergii deklarowało nawet do 40% respondentów. Stany zapalne błony śluzowej nosa występowały u ponad 35% badanych, a alergiczny nieżyt nosa (ANN) dotyczył 22% osób żyjących w aglomeracjach miejskich i znacznie mniejszej grupy zamieszkującej tereny wiejskie. Według aktualnych prognoz zapadalność na te schorzenia będzie stale rosła; szacuje się, że w niedługim czasie mogą one dotyczyć nawet ponad połowy społeczeństwa<sup>(1)</sup>. Wyniki badań może potwierdzać „hipoteza higieniczna”, która łączy lawinowy wzrost zapadalności na choroby alergiczne na terenach wysoko uprzemysłowionych z ograniczeniem ekspozycji na antygeny występujące w środowisku, głównie poprzez stosowanie dużej ilości antybiotyków, spożywanie przetworzonej żywności, powszechne używanie chemicznych środków czyszczących (w domyśle: zbyt „sterylnie” życie)<sup>(2,3)</sup>.

Jaką broń dysponuje nasz organizm w tej walce? Na istotną rolę drobnoustrojów zwrócił uwagę po raz pierwszy – w 1880 roku – austriacki pediatra Theodor Escherich, który dowiódł pozytywnego wpływu bakterii *Escherichia coli* na mikroflorę jelitową u zdrowych dzieci oraz pacjentów z biegunką. Kolejnym „kamieniem milowym” stała się praca rosyjskiego uczonego Ilji Miecznikowa, który zwrócił szczególną uwagę na istotne znaczenie bakterii z rodzaju *Lactobacillus*, zasiedlających przewód pokarmowy człowieka, dla zachowania dobrego stanu zdrowia. W ostatniej dekadzie opublikowano wiele prac na ten temat.

Początkowo w piśmiennictwie do opisu bakterii zasiedlających organizm człowieka używano określenia „mikroflora” (np. mikroflora jelitowa). Obecnie używa się dwóch terminów: **mikrobiota** – wszystkie drobnoustroje, czyli bakterie, grzyby, wirusy i archeony, zasiedlające organizm człowieka oraz **mikrobiom** – zbiór genomów drobnoustrojów. Prawidłowa struktura ilościowa i jakościowa mikrobioty określana jest jako stan **eubiozy**. Mikrobiota wspiera homeostazę całego organizmu, kształtując odporność, metabolizm i syntezę wielu związków chemicznych. Istotne jest, aby przewagę ilościową zachowały bakterie korzystnie wpływające na procesy przebiegające w jelitach, oddziałujące prozdrowotnie na cały organizm pacjenta. Każda zmiana składu, liczebności i funkcji drobnoustrojów może prowadzić do **dysbiozy**, co może skutkować wieloma chorobami (tab. 1)<sup>(4)</sup>.

Choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>• autoimmunologiczne</li> <li>• metaboliczne: cukrzyca typu 2, otyłość</li> <li>• układu sercowo-naczyniowego: miażdżycy</li> <li>• neurologiczne: udar mózgu, stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona</li> <li>• nowotworowe</li> <li>• psychiatryczne: stany lękowe, depresja</li> <li>• alergiczne: AZS, ANN, astma</li> </ul>
Autyzm
Celiakia
Proces starzenia się organizmu
Przewlekłe stany zapalne, np. choroba Leśniowskiego–Crohna, zespół jelita drażliwego ( <i>irritable bowel syndrome</i> , IBS), nieswoiste zapalenia jelit ( <i>inflammatory bowel diseases</i> , IBD), wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Zmiana zachowań: wypalenie zawodowe, zaostrzenie stresu, zmniejszenie zdolności poznawczych, zachowania społeczne
Zakażenia

Tab. 1. Potencjalne konsekwencje dysbiozy (opracowanie własne)

Drobnoustroje występują w wielu miejscach naszego organizmu (jelita, skóra, narządy rodne), ale największą grupę stanowią i najważniejszą rolę odgrywają te zasiedlające przewód pokarmowy. Stwierdzono, że w jelicie człowieka znajduje się około 2 kg drobnoustrojów, które wpływają na eubiozę przewodu pokarmowego. Składa się na to około  $10^{14}$  bakterii reprezentujących około 500 szczepów. Blisko 80% to bakterie, których nie można wyhodować tradycyjnymi metodami mikrobiologicznymi. W przypadku 30% gatunków mikrobioty możliwe jest określenie stałych przedziałów liczebności; stanowią one uniwersalny i stabilny **rdzeń** (*core*) zespołu mikroorganizmów, obecny u większości ludzi. Reszta mikrobioty jest modyfikowana przez procesy fizjologiczne, w tym układ immunologiczny, genotyp, styl życia (dieta, wysiłek fizyczny) oraz środowisko życia gospodarza. Dominującą pozycję zajmują tu drobnoustroje korzystne dla gospodarza, w głównej mierze te, które produkują kwas mlekowy (należące do rodzajów *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* i *Actinobacteria*), aczkolwiek te potencjalnie patogenne również znalazły tu swoje miejsce. W tym bogatym ekosystemie jelitowym mikroorganizmy symbiotyczne, komensalne i patogenne konkurują ze sobą zarówno o miejsce adhezji do nabłonka jelitowego, jak i o substancje odżywcze<sup>(4)</sup>.

## „HISTORIA NATURALNA” MIKROBIOMU JELITOWEGO

W organizmie każdego człowieka znajduje się niepowtarzalny zestaw drobnoustrojów, reagujących na zmiany sposobu odżywiania się, trybu życia czy przyjmowane leki (tab. 2). Ulega on stałym zmianom w ciągu naszego życia i różni się u poszczególnych osób, nawet u bliźniąt jednojajowych<sup>(5)</sup>. Wiadomo, że przewód pokarmowy płodu jest jałowy, jednak po urodzeniu liczba mikroorganizmów w jelitach noworodka szybko wzrasta. Już pod koniec pierwszego tygodnia życia w jednym mililitrze treści jelitowej występuje około 100 komórek. Wśród szczepów dominujących

Czynniki podstawowe	Czynniki środowiskowe	Czynniki osobnicze
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek</li> <li>• Płeć</li> <li>• Stres</li> <li>• Choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geograficzne (region zamieszkania, klimat)</li> <li>• Demograficzne</li> <li>• Nawyki kulturowe</li> <li>• Warunki socjoekonomiczne</li> <li>• Rozwój technologiczny</li> <li>• Gwałtowne zmiany trybu życia</li> <li>• Dieta</li> <li>• Obce drobnoustroje</li> <li>• Hormony</li> <li>• Antybiotyki i inne leki</li> <li>• Detergenty</li> <li>• Środki konserwujące</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Status genetyczny</li> <li>• Cięża</li> <li>• Sposób narodzin</li> <li>• Układ immunologiczny</li> <li>• Nabłonek jelitowy</li> <li>• Pankreatyna i inne soki trawienne</li> <li>• Enzymy</li> <li>• Kwasy żółciowe</li> <li>• Perystaltyka jelit</li> <li>• pH jelit</li> <li>• Potencjał oksydacyjno-redukcyjny</li> </ul>

Tab. 2. Czynniki wpływające na mikroflorę jelitową (opracowanie własne)

w tym okresie należy wymienić bakterie tlenowe: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus faecium*, niehemolityczne *Streptococcus*, pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Serratia*) oraz *Pseudomonas aeruginosa*. Po obniżeniu potencjału oksydacyjno-redukcyjnego jelita pojawiają się bakterie beztlenowe (*Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides* i *Lactobacillus*).

Obecnie zwraca się szczególną uwagę na tzw. programowanie zdrowotne. Uważa się, że w ciągu 1000 pierwszych dni życia dziecka (obejmujących życie płodowe, okres niemowlęcy i wczesnodziecięcy) mamy możliwość programowania metabolizmu człowieka poprzez odpowiednie żywienie<sup>(6)</sup>. Prawidłowe żywienie w czasie ciąży, laktacji oraz w pierwszych latach życia dziecka nie tylko zapewnia odpowiednie przyrosty masy ciała i optymalny stan odżywienia, ale również wpływa na odległe, tzw. długofalowe efekty programowania zdrowotnego. Karmienie piersią jest niezwykle korzystne w aspekcie kształtowania mikrobioty jelitowej dziecka. Mleko matki zawiera prozdrowotne bakterie (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*), a także substancje stymulujące wzrost bakterii (prebiotyki), w tym najważniejsze oligosacharydy mleka ludzkiego (*human milk oligosaccharides*, HMO). U niemowląt karmionych piersią dominują bakterie ochronne *Bifidobacterium* z domieszką *Lactobacillus*, natomiast znacznie mniej jest bakterii z rodzajów *Clostridium* i *Escherichia*. Na skład pierwotnej mikroflory znaczący wpływ ma też przebieg porodu. U noworodków, które urodziły się fizjologicznie, tj. drogami natury, skład mikroflory przewodu pokarmowego jest bardzo zbliżony do tego, który występuje w drogach rodnych i przewodzie pokarmowym matki. U dzieci urodzonych przez cesarskie cięcie sytuacja przedstawia się inaczej – w ich przewodzie pokarmowym dominują bakterie *Klebsiella*, *Clostridium* i *Enterobacteriaceae* (poza *Escherichia coli*), dopiero później zasiedlany jest on przez *Escherichia coli*, *Bacteroides* i *Bifidobacterium*.

Mikroflora jelitowa dzieci stale się zmienia i z czasem upodobnia się do flory dorosłych. Skład bakterii u 2-letniego dziecka jest przypuszczalnie bardzo podobny do mikroflory osób dojrzałych. Obecnie uważa się, że na skład mikroflory jelitowej wpływa wiele czynników środowiskowych, co niekiedy skutkuje zwiększonym ryzykiem zachorowania na choroby alergiczne. Podkreśla się zwłaszcza związek między porodem przez cesarskie cięcie a występowaniem objawów atopowego zapalenia skóry (AZS), alergicznego nieżytu nosa, a nawet astmy<sup>(7)</sup>.

## ZNACZENIE BAKTERII W ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Jedną z ważniejszych funkcji organizmu polega na tworzeniu bariery ochronnej przed czynnikami chorobotwórczymi i zapewnieniu fizjologicznej gotowości do wzbudzenia odpowiedzi immunologicznej w czasie zagrożenia. Tkanka limfatyczna przewodu pokarmowego (*gut-associated lymphoid tissue*, GALT) osiąga u dziecka dojrzałość stopniowo. Zasadniczym elementem w tych procesach jest właśnie mikrobiom, a właściwie jego interakcja z komórkami dendrytycznymi jelit. Bakterie, czyli pałeczki kwasu mlekowego, działają korzystnie na zdrowie dziecka, co wiąże się ze specyfiką mechanizmów wzbudzanych podczas stymulacji receptorów PRR (*pattern-recognition receptors*), głównie receptorów TLR (*toll-like receptors*). Ich miejsce działania to powierzchnia enterocytów i komórek dendrytycznych. Rozpoznają one wzorce molekularne typowe dla drobnoustrojów probiotycznych (*microbial-associated molecular patterns*, MAMP). Pobudzenie ich do działania prowadzi do łańcucha reakcji, w tym przekazywania wewnątrzkomórkowego. Tą drogą uruchamiane są mechanizmy odpowiedzialne za szczelność bariery jelitowej i kontrolujące obecność drobnoustrojów w świetle jelita<sup>(7-9)</sup>.

## BAKTERIE PROBIOTYCZNE

Mając wiedzę na temat wpływu mikrobioty jelitowej na przyszłe zdrowie, badacze przywiązują coraz większą wagę do modulacji jej programowania poprzez stosowanie probiotyków. Zgodnie z definicją Organizacji Narodów Zjednoczonych ds. Wyżywienia i Rolnictwa oraz Światowej Organizacji Zdrowia (Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, FAO/WHO) probiotyki to „żywe drobnoustroje, które podane w odpowiedniej ilości wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza”<sup>(10)</sup>. Aby dany szczep bakterii mógł zostać uznany za szczep probiotyczny, powinien spełniać określone kryteria wykazane w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*, w tym:

- mieć dokładnie zidentyfikowane pochodzenie, gatunek;
- pochodzić z mikrobiomu człowieka;
- nie rozwijać działania patogennego;
- wykazywać odporność na niskie pH i sole żółci;
- wykazywać adhezję do nabłonka jelitowego gospodarza;
- wykazywać antagonizm w stosunku do mikroorganizmów chorobotwórczych.

Do bakterii probiotycznych zalicza się bakterie produkujące kwas mlekowy z rodzaju *Lactobacillus* (np. *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*) i *Bifidobacterium* (*B. animalis*, *B. breve*). Do probiotyków należą również drożdżaki *Saccharomyces boulardii*.

Probiotyki wspomagają procesy gwarantujące zachowanie homeostazy jelit, głównie w obrębie błony śluzowej, poprzez naprawę i utrzymanie integralności bariery jelitowej, a także zwiększenie ilości śluzu. Warunkuje to stymulację enterocytów do produkcji transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (*transforming growth factor  $\beta$* , TGF- $\beta$ ) i prostaglandyny E2 (PGE2), limfocytów B do wydzielania immunoglobuliny A (IgA), a poprzez oddziaływanie na lokalne komórki dendrytyczne wzmacnia efektywność mechanizmów obronnych<sup>(7)</sup>.

Istotne jest, by podawany preparat probiotyczny był skuteczny, gdyż nie każdy dostępny na rynku gwarantuje pożądaną działanie. Szczepy bakterii muszą być przebadane pod kątem ich genomu, skatalogowane w bankach i opatrzone odpowiednim numerem identyfikacyjnym. Tylko z takich skatalogowanych i przebadanych szczepów można hodować kolonie dla najskuteczniejszych preparatów. Gwarantem skuteczności jest nie ilość bakterii, lecz ich jakość. Trzeba uwzględnić fakt, że ich działanie rozpoczyna się w jelicie cienkim, toteż preparaty probiotyczne muszą cechować się odpowiednim zabezpieczeniem przed działaniem pH soku żołądkowego i odpornością na sole żółciowe.

## KIEDY ZASTOSOWAĆ PROBIOTYKI?

Probiotyki wykazują wiele właściwości, które można wykorzystać klinicznie. Uważa się, że preparat probiotyczny należy zastosować w następujących przypadkach<sup>(11)</sup>:

- w celu zwiększenia odporności organizmu;
- w zakażeniach dróg oddechowych u dzieci;
- w zapobieganiu zakażeniom bakteryjnym i grzybiczym;
- w alergii, szczególnie w AZS;
- w dysbakteriozie różnego pochodzenia;
- w zespole jelita drażliwego;
- w ostrym zapaleniu żołądka i jelit;
- w biegunce wywołanej przez rotawirusy i inne wirusy oraz innych ostrych biegunkach i biegunkach podróżnych;
- w zapobieganiu zakażeniom dróg moczowo-płciowych i ich leczeniu;
- w zaburzeniach lękowych i depresyjnych u ciężarnych w okresie okołoporodowym;
- w zaburzeniach lękowych i depresyjnych u matek karmiących;
- w łagodnym lub umiarkowanym nasileniu objawów depresyjnych.

## ZNACZENIE PROBIOTYKÓW W PREWENCJI ALERGI

W 1989 roku przedstawiono hipotezę, że zmniejszona ekspozycja na drobnoustroje jest przyczyną braku równowagi układu odpornościowego, co sprzyja rozwojowi reakcji

alergicznego (tzw. hipoteza higieniczna)<sup>(12)</sup>. Hipoteza ta opierała się na obserwacji dotyczącej zmniejszonej częstości występowania ANN i AZS u dzieci żyjących ze starszym rodzeństwem w dużych rodzinach (co skutkuje zwiększoną ekspozycją na drobnoustroje). W ostatnich latach wykazano, że dysbioza mikrobiomu jelitowego może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem atopii<sup>(13)</sup>. Sugeruje się, że probiotyki mogą zapobiegać reakcji alergicznej ze względu na ich działanie przeciwzapalne<sup>(14)</sup>. Poznano wiele mechanizmów, za pomocą których probiotyki zmniejszają atopię, przesuwać równowagę odpowiedzi Th1/Th2 w kierunku Th1 poprzez hamowanie cytokin Th2 lub pośrednie zwiększanie produkcji komórek IL-10 i T-regulatorowych przez komórki dendrytyczne.

Najlepiej udokumentowane zostało podawanie probiotyków kobietom w ciąży, matkom karmiącym oraz dzieciom w pierwszych 6 miesiącach życia jako działanie profilaktyczne zmniejszające częstość AZS. Ostatnio opublikowane przeglądy literatury wskazują na korzystne działanie probiotyków w prewencji AZS, podkreślają jednak, że konieczne są dalsze badania, ponieważ ich obecna różnorodność (różne szczepy bakterii, niespójne punkty końcowe etc.) nie sprzyja uzyskiwaniu niezbitych dowodów<sup>(15)</sup>.

W metaanalizie obejmującej dziewięć różnych badań, w których przebadano łącznie 3257 dzieci, ryzyko względne (*risk ratio*, RR) astmy u dzieci otrzymujących probiotyki wynosiło 0,99 (95-procentowy przedział ufności, 95% *confidence interval*, 95% CI: 0,81–1,21)<sup>(16)</sup>. Tak więc obecnie nie ma dowodów, że probiotyki wykazują korzystne działanie w prewencji astmy u dzieci, choć może to wynikać z mniejszej niż w przypadku AZS częstości tej choroby u małych dzieci. Ostateczne wnioski będzie można wyciągnąć po przeprowadzeniu dużych badań, obejmujących duże grupy pacjentów. Również w przypadku pozostałych chorób alergicznych (ANN, alergii pokarmowej) nie wykazano korzystnego wpływu probiotyków, choć dane nie są jednoznaczne.

Z kolei jedna z ostatnio opublikowanych prac wyraźnie pokazuje, że zastosowanie probiotyków przyczynia się do korzystnej immunomodulacji i zmniejsza objawy kliniczne nietolerancji pokarmowej<sup>(17)</sup>.

Podsumowując, obecne dane z badań klinicznych nie dają podstaw do rutynowego stosowania probiotyków jako interwencji w celu zapobiegania jakiegokolwiek formie choroby alergicznej, z wyjątkiem AZS u niemowląt obciążonych wysokim ryzykiem. Optymalne szczepy, dawki i czas podawania probiotyku pozostają nieznane. Jednak badania w tej dziedzinie są w toku i można oczekiwać, że zapewnią lepszy wgląd w to, w jaki sposób probiotyki mogą przyczynić się do zapobiegania chorobom atopowym lub ich leczenia.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## Piśmiennictwo

1. Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A et al.: Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). *Alergol Pol* 2014; 1: 10–18.
2. Krzych-Fałta E, Furmańczyk K, Piekarska B et al.: Allergies in urban *versus* countryside settings in Poland as part of the Epidemiology of the Allergic Diseases in Poland (ECAP) study – challenge the early differential diagnosis. *Adv Dermatol Alergol* 2016; 33: 359–368.
3. Sybilski AJ, Doboszynska A, Samolinski B: Prediction of atopy in the first year of life using cord blood IgE levels and family history. *Eur J Med Res* 2009; 14 Suppl 4: 227–232.
4. Gałecka M, Basińska AM, Bartnicka A: Znaczenie mikrobioty jelitowej w kształtowaniu zdrowia człowieka – implikacje w praktyce lekarza rodzinnego. *Forum Med Rodz* 2018; 12: 50–59.
5. Mitsuoka T: Intestinal flora and human health. *Asia Pac J Clin Nutr* 1996; 5: 2–9.
6. Selma-Royo M, Tarrazó M, García-Mantrana I et al.: Shaping microbiota during the first 1000 days of life. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1125: 3–24.
7. Roży A, Jaguś P, Chorostowska-Wynimko J: Rola probiotyków w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych. *Pneumonol Alergol Pol* 2012; 80: 65–76.
8. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M et al.: Mechanisms of action of probiotics. *Adv Nutr* 2019; 10 (suppl\_1): S49–S66.
9. Bilotta AJ, Cong Y: Gut microbiota metabolite regulation of host defenses at mucosal surfaces: implication in precision medicine. *Precis Clin Med* 2019; 2: 110–119.
10. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization: Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina, 1–4 October 2001.
11. Szajewska H: Zastosowanie probiotyków w pediatrii. *Stand Med Pediatr* 2008; 5: 380–392.
12. Strachan DP: Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259–1260.
13. Lambrecht BN, Hammad H: The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol* 2017; 18: 1076–1083.
14. Nowak-Węgrzyn A, Chatchatee P: Mechanisms of tolerance induction. *Ann Nutr Metab* 2017; 70 Suppl 2: 7–24.
15. Wang HT, Anvari S, Anagnostou K: The role of probiotics in preventing allergic disease. *Children (Basel)* 2019; 6. pii: E24.
16. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL et al.: Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f6471.
17. Santos SCD, Konstantyner T, Cocco RR: Effects of probiotics in the treatment of food hypersensitivity in children: a systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2020; 48: 95–104.