

Beata Tokarz-Deptuła^{1*}, Joanna Śliwa-Dominiak²,
Mateusz Adamiak¹, Wiesław Deptuła²

¹Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński
²Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

Wpłynęło w lipcu 2014 r.

1. Wprowadzenie. 2. Probiotyki, a wybrane schorzenia u ludzi. 2.1. Biegunki. 2.2. Alergie. 2.3. Procesy nowotworowe. 2.4. Infekcje wirusem HIV. 3. Podsumowanie

Probiotics and the selected diseases in humans

Abstract: Probiotics are supplements or foods based on microorganisms isolated from the gastrointestinal tract of healthy humans. They have a highly positive effect on macroorganisms reducing the risk of potential pathogenic bacterial growth and influencing the host immune response. It has been proved that the microflora in the digestive tract ecosystem is conditioned by the presence of diarrhea and allergies. Also other disorders, recorded already in the neonatal period, when the immune system was differentiating in the direction of pro-inflammatory and/or pro-allergic, can have an impact on the microflora. The administration of probiotic microorganisms and (or) chemotherapeutic agents, including antibiotics, improves the quality of the therapy because it results in the restoration of the balance between pro- and anti-inflammatory response of the gastrointestinal tract in such diseases as diarrhea, allergies, tumor processes, as well as in viral infections, including HIV infection.

1. Introduction. 2. Probiotics and the selected diseases and infections in humans. 2.1. Diarrhea. 2.2. Allergy. 2.3. Cancer processes. 2.4. HIV infection. 3. Summary

Słowa kluczowe: alergie, biegunki, infekcje wirusowe, odporność, schorzenia nowotworowe

Key words: allergy, cancer diseases, diarrhea, immunity, viral infections

1. Wprowadzenie

FAO/WHO słowo „probiotyki” definiuje jako żywe drobnoustroje, które wprowadzone w odpowiednich ilościach wywołują pożądany efekt w organizmie gospodarza, jednak obecne badania wykazały, że immunostymulujące właściwości mają także metabolity tych zarazków oraz martwe komórki bakterii probiotycznych [4, 33, 50, 54, 59]. Obecnie probiotykami określa się drobnoustroje wyizolowane z przewodu pokarmowego zdrowego organizmu, a liczne badania potwierdzają ich korzystny wpływ na zdrowie człowieka, co stało się podstawą do stosowania probiotyków – zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu wielu schorzeń. Bakterie probiotyczne poprzez stymulowanie układu odpornościowego (UO) ssaków znalazły, zastosowanie w przeciwdziałaniu takich schorzeń, jak biegunki, w tym biegunki infekcyjne i po-antybiotykowe [8, 16, 19, 21, 41, 43, 47, 54, 58, 60, 62, 63, 66], schorzenia alergiczne [1, 5, 7, 9, 12, 18, 20, 21, 26, 30, 31, 35, 37, 39, 57], nowotworowe [11, 13, 19, 29, 30, 37, 43, 49, 61] oraz schorzenia infekcyjne [2, 15, 17, 23–25, 27, 32, 33, 38, 39, 42, 44, 46, 51–53, 55, 56, 64, 65]. Badania wykazały, że nawet mimo przynależności do tego samego gatunku, różne szczepy bakterii wykazują zróżnicowany efekt probiotyczny, stąd przy ich doborze do zastosowania w preparatach probio-

tycznych, należy wybrać szczep o dobrze udokumentowanym działaniu w badaniach klinicznych [10, 28]. Warto dodać, że ważną rolę spełniają probiotyki u osób starszych, u których w wyniku zmian w mikrośrodkowisku jelit, stopniowo osłabiają się funkcje UO, głównie komórek dendrytycznych (DC), co określane jest jako immunostarczenie. Stan ten można zniwelować stosując bakterie probiotyczne [22], tym bardziej, że komórki DC znajdujące się na pograniczu wrodzonej i nabytej odporności są swoistym celem immunomodulacji przez probiotyki [14, 34]. Również zaletą kuracji probiotykowej jest sposób ich podawania do organizmu (drogą pokarmową) pod postacią leku, suplementu diety lub w formie produktu spożywczego.

2. Probiotyki, a wybrane schorzenia u ludzi

2.1. Biegunki

Jednym z niepożądanych stanów chorobowych u ludzi są biegunki, które mogą być wywołane m.in. przez takie bakterie, jak *Escherichia* sp., *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Campylobacter* sp., czy *Clostridium difficile*, które ze względu na zubożenie komensalnej mikroflory bakteryjnej w jelitach mogą wystąpić także po leczeniu antybiotykami [19]. Patogeneza chorób

* Autor korespondencyjny: Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński, ul. Felczka 3c, 71-412 Szczecin; tel. (91) 444 16 05; e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl

związanych z wystąpieniem biegunek jest najczęściej powiązana z kolonizacją przewodu pokarmowego przez drobnoustroje pochodzenia zewnętrznego, choć częstym sprawcą powstawania biegunek są także naturalnie zasiedlające układ pokarmowy bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae*. Wykazano, że bakterie probiotyczne *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus* LC 705 mają znaczący wpływ na adhezję bakterii *Escherichia coli*, a *L. casei* Shiota, *Lactobacillus johnsoni* LJI, zmniejszają zdolność adhezji szczepu *Salmonella* Typhimurium [19]. Także bakterie bytujące w śluzowce żołądka – *Helicobacter pylori* mogą powodować stany zapalne, w tym prowadzące do procesów rozrostowych [19]. Obecność *H. pylori* doprowadza do powstawania w błonie śluzowej procesów zapalnych, co prowadzi do pobudzenia elementów UO i produkcji cytokin zapalnych m.in. IFN- γ , IL-2, IL-8, TNF- α [43]. W celu wyeliminowania tego zarazka stosuje się obecnie antybiotyki i chemioterapeutyki [19], choć także w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* wykazano, że probiotyki przynoszą pozytywny efekt wobec tej bakterii, ponieważ szczepy *L. reuteri*, *L. salivarius* i *Bacillus subtilis*, hamują wzrost oraz adhezję *H. pylori* do nabłonka żołądka [19]. W badaniach *in vitro* wykazano dodatkowo, że *L. johnsonii* wpływa na zmniejszenie ilości *H. pylori* w trzonie i dnie żołądka, a ponadto zmniejsza stan zapalny tego narządu [21]. Udowodniono także, że bakterie probiotyczne podawane razem z antybiotykami zwiększają skuteczność niwelowania zakażeń *H. pylori* i zmniejszają częstotliwość ich nawrotów. Uważa się, że przyczyną takiego stanu może być immunomodulacyjne działanie probiotyków, które biorą czynny udział w zachowaniu równowagi między odpowiedzią pro- i przeciwzapalną. U osób zainfekowanych *H. pylori* i przyjmujących bakterie probiotyczne, obserwuje się zwiększoną lokalną syntezę IgA, co prowadzi do stabilizacji funkcji MALT (mucosa-associated lymphoid tissue), w tym GALT (gut-associated lymphoid tissue) [21]. Wykazano, że stosując *L. rhamnosus* GG lub *L. casei* subsp. *casei*, *Saccharomyces boulardii* wraz z antybiotykami w zakażeniu *H. pylori* dochodzi do zmniejszenia się ubocznych skutków powstałych w wyniku działania tych bakterii [54, 62, 66].

W przypadku biegunek wywołanych rotawirusami, przy których to infekcjach podawano w terapii tylko bakterie probiotyczne, takie jak *L. rhamnosus* GG wykazano, że stan kliniczny niemowląt ulegał znacznej poprawie po podaniu bakterii *Bifidobacterium lactis* lub *L. reuteri* [54, 62, 63], choć efektywność probiotycznego leczenia tego schorzenia, zależała w dużej mierze od podawanych szczepów oraz ich dawkowania. Najbardziej zadowalające efekty były widoczne po zastosowaniu dawki 10^{11} jtk, choć szczepem o najlepiej udokumentowanej skuteczności w leczeniu tych ostrych biegunek infekcyjnych był *L. rhamnosus* GG,

który podawany w dawce 10^{10} – 10^{11} jtk, pozwolił na skrócenie czasu wystąpienia biegunek [43]. Badania wykazały, że suplementacja diety u niemowląt *B. lactis* i *Streptococcus thermophilus*, powoduje zmniejszenie u nich częstości biegunek związanych z antybiotykami (AAD – antibiotic-associated diarrhea) [8, 62]. Stan taki powoduje zwiększenie wytwarzania krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w okrężnicy, co stymuluje wchłanianie sodu w komórkach nabłonka jelita grubego oraz zmniejsza przepuszczalność jelitową i ogranicza inwazję patogennymi mikroorganizmami, co prowadzi do zmniejszenia objawów biegunki [41, 60, 62]. Ponadto wykazano, że *L. rhamnosus*, w przypadku biegunek na tle rotawirusów wpływa na odpowiedź immunologiczną, głównie poprzez zwiększenie syntezy IgA [21]. Działanie to powoduje również pozytywny efekt w przypadku biegunek związanych ze zubożeniem mikroflory bakteryjnej po antybiotykoterapii lub zaburzeniach metabolicznej funkcji mikroflory jelitowej [19]. Te ostatnie stany powodują osłabienie oporności na kolonizację przewodu pokarmowego przez patogeny chorobotwórcze, co najczęściej prowadzi do zainfekowania tego układu przez *Clostridium difficile*. Drobnoustroje te produkując i wydzielając toksyny A i B, powodują nasilenia biegunki, co w efekcie może skutkować zniszczeniem śluzówki jelita, przyczyniając się do rzekomo-błoniastego zapalenia jelit. Wykazano, że probiotyki wykazują zdolność do uwalniania związków hamujących wzrost tych drobnoustrojów, co zaobserwowano po podawaniu *Saccharomyces boulardii* oraz *L. rhamnosus* GG [21, 47]. Bardzo pozytywny wpływ na zapobieganie biegunkom po antybiotykoterapii, które dotyczą około 5–39% pacjentów, mają również bakterie kwasu mlekowego, których efektywność związana jest z kombinacją tych bakterii [54]. Udowodniono, że podawanie preparatów probiotycznych już w trakcie przyjmowania antybiotyków, powoduje łagodzenie objawów i dochodzi do przywracania pełnej homeostazy bakteryjnej śluzówki jelitowej [54]. Badania wykazały, że najlepszy czas w rekolonizacji jelita bakteriami tlenowymi i beztlenowymi uzyskano po połączeniu szczepów probiotycznych takich jak *B. bifidum* i *L. acidophilus* [54]. Ponadto biegunka jest, obok bólów brzucha i wzdęć, jednym z objawów nietolerancji laktozy, wynikającej z obniżenia aktywności laktazy. Udowodniono, że szczepy probiotyczne mogą wytwarzać ten enzym, zwiększając jego ilość w organizmie, co prowadzi do ograniczenia objawów i zwiększenia przyswajania wapnia [16].

2.2. Alergie

U zdrowego człowieka górny i dolny odcinek przewodu pokarmowego, jest w stałym kontakcie ze środowiskiem zewnętrznym, a ciągła kolonizacja bakteryjna

jest jedną z cech przewodu pokarmowego, z wyjątkiem być może jelit płodu. Kolonizacja przewodu pokarmowego jest procesem dynamicznym, który zmienia się w ciągu życia i jest wysoce uzależniony od spożywanych pokarmów, w tym mikroobów, które wpływają na stan jego homeostazy. U zdrowego dorosłego człowieka szacuje się, że przewód pokarmowy zawiera 10^{12} do 10^{14} bakterii. Stąd nie dziwi fakt, że obecność tych komensalnych bakterii ma wpływ na wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną. Wykazano, że utrzymanie homeostazy przewodu pokarmowego wiąże się z prawidłowym wchłanianiem substancji odżywczych, które tworzą mikrośrodowisko dla wzrostu komensalnych bakterii, które swoiście reagują na zarazki chorobotwórcze i bodźce zapalne. Udowodniono, że w patogenezie alergii pokarmowej zależnej od IgE ważna jest wrodzona i nabyta odporność warunkowana florą komensalną [37]. Zarejestrowano, że spożycie żywności przez zdrowego człowieka prowadzi do stanu tolerancji immunologicznej w przewodzie pokarmowym, co zapobiega szkodliwej odpowiedzi odpornościowej po kolejnych ekspozycji na tę żywność [37]. Ta doustna tolerancja na żywność jest aktywnym procesem, który opiera się na szeregu skomplikowanych interakcji pomiędzy składnikami wrodzonej i nabytej odporności układu immunologicznego. Wykazano, że komórkami, które odgrywają bardzo ważną rolę w utrzymaniu tolerancji na alergeny pokarmowe są komórki nabłonkowe przewodu pokarmowego oraz np. komórki M i komórki dendrytyczne przewodu pokarmowego [37]. Dowiedziono u zwierząt hodowanych w warunkach sterylnych od urodzenia, że brak mikroflory jelitowej powoduje narażenie ich na rozwój nietolerancji pokarmowej. Za podstawę tego mechanizmu uważa się m.in. niedostateczną stymulację receptorów TLR4 występujących na nabłonku przewodu pokarmowego [37]. U zwierząt doświadczalnych wykazano, że dawka i częstotliwość ekspozycji na alergeny żywnościowe przyczynia się do indukcji tolerancji żywnościowej. U ludzi prenatalna ekspozycja na niektóre produkty w diecie matki, wykazała powstawanie alergii z obecnością specyficznej dla danego alergenu IgE we krwi u noworodków, choć wpływu tego działania uczulającego na późniejszy rozwój kliniczny alergii pokarmowej, nie wykazano [37].

Jak już wcześniej opisano, probiotyki mają immunomodulujący wpływ na organizmy ssaków, lecz intensywność tego procesu zależy przede wszystkim od podanego szczepu probiotycznego [31, 57]. Wykazano, że proces powstawania alergii związany jest ze zmianą mikroflory jelitowej już w okresie noworodkowym, kiedy układ odpornościowy dziecka dopiero się kształtuje i różnicuje w kierunku pro-zapalnym i/lub pro-alergicznym [35]. Stwierdzono, że dzieci z alergią posiadają wyższą całkowitą liczbę bakterii beztlenowych, natomiast

w mniejszej liczbie występują u nich grzyby, co dowodzi, że ekosystem mikroflory ich przewodu pokarmowego jest powiązany z predyspozycją do występowania alergii i wykazano, że wczesna kolonizacja bakteriami kwasu mlekowego, zmniejsza ryzyko wystąpienia alergii pokarmowej [31]. Tak jak wspomniano, działanie antyalergiczne po zastosowaniu bakterii probiotycznych jest ściśle zależne od szczepu, ale także dawki, jak również od sposobu podawania probiotyku [30]. Szczep *L. rhamnosus* GG podawany wraz z *L. rhamnosus* Lc705 oraz *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS i *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* Bb12, powodują u osób z alergią zmniejszenie ekspresji genów związanych z reakcją alergiczną ze strony bazofilów [31]. Dostarczanie do organizmu takich szczepów probiotycznych, jak np. *L. gasei* i *L. coryniformis* daje pozytywne efekty w zmniejszaniu ilości IgE w surowicy krwi, jak również powoduje znaczny wzrost liczby limfocytów T_{reg} , choć także dowiedziono, że podczas zmniejszenia ilości IgE dochodzi do zwiększenia ilości IgA [31, 37]. Podawanie probiotyków powoduje także zmiany we wrodzonej odporności, w tym znaczący wzrost aktywności komórek NK (natural killer) [31]. Stwierdzono, że po podawaniu bakterii szczepów *L. casei* LOCK 0900, *L. casei* LOCK 0908 oraz *L. paracasei* LOCK 0919, wzrasta produkcja IL-12, IL-18, IFN γ , TNF α oraz TGF- β , co zwiększa odpowiedź antyalergiczną typu Th1 [31]. Probiotyki oddziałują również na stan i funkcję narządów biorących udział w alergii. Przy atopowym zapaleniu skóry u niemowląt pozytywny wpływ mają szczepy *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* 19070-2 i *L. reuteri* DSM 12246, które poprawiają funkcję bariery jelitowej, poprzez zmniejszenie jej przepuszczalności [31]. Badania dotyczące podawania probiotyków i obserwacja ich profilaktycznego wpływu na rozwój alergii wykazały, że matczyzna suplementacja probiotykami w okresie ciąży i laktacji miała kluczowe znaczenie dla rozwoju uczulenia u niemowląt z grupy ryzyka, szczególnie wśród matek z atopią [21]. Wykazano, że probiotykoterapia powoduje w mleku matek wzrost stężenia TNF- β 2 – cytokiny o działaniu przeciwzapalnym oraz zmniejszającej ryzyko rozwinięcia się alergii w okresie pierwszych dwóch lat życia dziecka [21]. Obecność bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* w mikroflorze jelitowej jest ściśle powiązana z występowaniem skórnych alergii atopowych. Również podawanie szczepów *L. rhamnosus* GG ma profilaktyczne działanie i prowadzi do zmniejszania ryzyka wystąpienia alergii u niemowląt [21]. Badania wykazały, że karmienie piersią wpływa także na skład flory bakteryjnej poprzez zwiększenie liczby *Bifidobacterium* sp. [20]. Wykazano, że ludzkie mleko zawierające dużą ilość nie ulegających trawieniu oligosacharydów, podobnie jak błonnik i pochodząca z cykorii inulina oraz pochodząca z laktozy krótkołańcuchowe galakto-oligosacharydy

(scGOS) selektywnie podtrzymują wzrost szczepów *Lactobacillus* sp. i *Bifidobacterium* sp. [5].

Badania dotyczące wpływu probiotyków na organizm ludzi cierpiących na związany z alergią katar sienny wykazały ich pozytywne działanie. Stwierdzono, że osoby wrażliwe na pyłki traw, które przyjmowały bakterie *L. casei* Shirota, miały niższy poziom IgE, a wyższy IgG w organizmie, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo [26]. Wykazano, że ekspozycja komórek nabłonkowych jelit na DNA pochodzący z *E. coli* lub *Salmonella enterica* serovar *Dublin*, wywołuje wzmożoną produkcję IL-8 przez te komórki [1, 12], a DNA *Lactobacillus rhamnosus* GG, zapobiega indukowanej przez NF-κB produkcji IL-8 przez komórki nabłonkowe jelit [18]. Podobnie, ekspozycja tych jelitowych komórek wobec genomowego DNA z *Bifidobacterium breve* M-16V, wykazuje zwiększoną sekrecję IFN-γ i IL-10 przez jednojądrzaste komórki krwi obwodowej np. limfocyty, monocyty [9]. Równoległe ze wspomnianym badaniem wykazano, że hodowla komórek dendrytycznych w pożywce kondycjonowanej z komórkami nabłonkowymi jelit, a indukowanej DNA *S. enterica* serovar *Dublin*, wytwarza zwiększoną ilość cytokin prozapalnych, czego nie zaobserwowano w obecności *Bifidobacterium breve* [7]. Badania te sugerują, że nie wszystkie szczepy bakterii probiotycznych, są potencjalnie skuteczne w leczeniu chorób przewodu pokarmowego, w tym schorzeniach alergicznych.

2.3. Procesy nowotworowe

Występowanie chorób nowotworowych jest u człowieka ściśle powiązane z uwarunkowaniami genetycznymi, choć schorzenia te zależą również od statusu immunologicznego organizmu, na który to stan wpływają bakterie probiotyczne oraz komensualna flora bakteryjna, choćby obecna w przewodzie pokarmowym [30]. Stwierdzono, że głównymi szczepami probiotycznymi mającymi pozytywny wpływ na procesy karcynogenezy są *L. acidophilus* oraz *B. longum*, jako że bakterie *L. acidophilus*, wpływają na spadek aktywności 1, 2-dimetylohydrozyny, zaś szczepy *B. longum* zmniejszają aktywność 2-amino-3-metylo-limida-za (4, 5-t) cholicy [13, 19, 30]. Dowiedziano także [61], że zabite szczepy *L. casei* (LC9018), wpływają na indukcję mechanizmów odpowiedzi immunologicznej przeciwko komórkom nowotworowym. Testowana *in vitro* na komórkach nowotworowych linii HT-29 mieszanka bakterii probiotycznych *L. helveticus*, *Bifidobacterium* sp., *L. acidophilus* lub *Streptococcus thermophilus* i *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, wykazała zwiększoną aktywność peptydu dipeptydylowego, co spowodowało zahamowanie o 50% wzrostu komórek nowotworowych [61]. Wykazano także, że szczep *L. rhamnosus* GG, obniża w kale aktywność β-glukurunidazy, nitro-

reduktazy i hydrolazy, dając tym samym efekt przeciwnowotworowy [61]. Dowiedziano, że codzienne podawanie pacjentom po usunięciu guza i cierpiącym na nowotwór pęcherza *L. casei*, zahamowało rozrost tego nowotworu. Zarejestrowano także występowanie bezpośredniego wpływu bakterii probiotycznych na nowotwory jelita grubego [21]. Ponadto stwierdzono pozytywny wpływ probiotyków na zapobieganie i leczenie nowotworów jelita grubego poprzez aktywację odpowiedzi immunologicznej gospodarza oraz produkowanie antymutagennych i antykarcynogennych substancji [43]. Podawane u ludzi probiotyki zmieniają warunki fizykochemiczne jelita grubego, co prowadzi do zmiany aktywności metabolicznej organizmów bytujących w nich. Dowiedziano, że podanie *L. rhamnosus* oraz *B. animalis* ssp. *lactis* Bb12, obniża ryzyko pojawienia się nowotworu jelita grubego poprzez reakcje z endo- lub egzogennymi substancjami rakotwórczymi [43]. W tych badaniach wykazano pozytywną korelację między obecnością niektórych szczepów *Lactobacillus* sp. i *Eubacterium aerofaciens*, a zmniejszonym ryzykiem wystąpienia nowotworu w tym odcinku przewodu pokarmowego [40]. Przyjmuje się, że rozpoczęcie procesów nowotworowych w organizmie zachodzi wiele lat przed zdiagnozowaniem, z kolei kolonizacja przewodu pokarmowego przez mikroflorę jelitową to proces bardzo dynamiczny, zmieniający się pod wpływem np. pH czy różnic w zawartości składników pokarmowych i tlenu. Stąd trudno znaleźć pewną korelację między procesem nowotworowym, a inicjującą go mikroflorą [11]. Pomimo obiecujących wyników na zwierzętach, nadal brak jest przekonujących dowodów dotyczących oceny skuteczności probiotyków w hamowaniu karcynogenezy m.in. w jelicie grubym człowieka. Dotychczasowe badania epidemiologiczne dotyczące roli diety w karcynogenezie jelitowej są jednak bardzo niejednorodne, bo są prowadzone nietypowo, jako że badane populacje bakterii oraz definiowane czynniki dotyczących oceny stanu chorobowego nie były ukierunkowane bezpośrednio na analizę wpływu probiotyków na rozwój choroby [11]. Niedawno wykazano, że korzystne środowiskowe mikroorganizmy integrują odpornościowe i neuroendokrynne czynniki w całym organizmie, w konsekwencji moduluje fenotyp limfocytów T regulatorowych, utrzymując równowagę odporności ogólnoustrojowej i określając przeznaczenie zmian przed-nowotworowych w kierunku regresji [49].

2.4. Infekcje wirusem HIV

HIV należy do rodziny *Lentiviridae* i znane są dwa rodzaje wirusa: HIV-1 i HIV-2, które są transmitowane do organizmu człowieka w zbliżony sposób i powodują podobne objawy kliniczne. Różnią się one pod względem struktury genetycznej, antygenowości i choro-

botwórczości, bo HIV-2 jest mniej zakaźny w porównaniu z wirusem HIV-1, jako że wykazuje on mniej wydajną transmisję i jest prawie wyłącznie rejestrowany w Afryce Zachodniej [51]. Szczegółowe badania molekularne wykazały różnorodność flory bakteryjnej pochwy u kobiet zakażonych HIV [56]. W badaniu porównano różnorodność flory bakteryjnej pochwy kobiet zakażonych HIV z lub bez bakteryjnego zapalenia pochwy (BV – bacterial vaginosis), jak również kobiet HIV-negatywnych z i bez BV. Większa różnorodność mikroorganizmów wykryto u kobiet HIV⁺BV⁺ w porównaniu z kobietami HIV⁻BV⁺. Ponadto u kobiet HIV⁺BV⁺ wykryto trzy dodatkowe taksony należące do rodziny *Propionibacteriaceae* oraz rodzaju *Anaerococcus* i *Citrobacter*. Większa różnorodność flory bakteryjnej w pochwie kobiet HIV⁺, może być związane z tłumieniem odporności i promowaniem wzrostu patogenów pochwy. Ponadto, nie wykazano żadnych znaczących różnic pomiędzy kobietami HIV⁺BV⁻ i HIV⁻BV⁻, których bakteryjna flora jest zdominowana przez gatunki *Lactobacillus* sp. [46]. Z kolei mikroflora u HIV⁺BV⁻ wykazała obecność, chociaż w niskich stężeniach, bakterii z rodziny *Bifidobacteriaceae*, *Coriobacterineae* oraz zarazków z rodzaju *Catonella* i *Prevotella* [56]. Niektóre doniesienia [36, 44] wykazały, że *Candida* sp. jest również często stwierdzana u kobiet zakażonych HIV, co sugeruje, że odporność dolnych dróg rodnych jest znacznie ograniczona w czasie infekcji HIV. Mikroflora bakteryjnego zapalenia pochwy wykryta w kilku profilach bakteryjnych kobiet zakażonych HIV, to najczęściej *Prevotella bivia* lub zarazki z rzędu *Clostridiales* (prawdopodobnie pochodzące z jelit) oraz bakterii z rodziny *Lachnospiraceae*. Natomiast bakteryjne zapalenie pochwy wydaje się być bardziej nagminne u kobiet HIV⁺ z komórkami CD4⁺ ≤ 200 komórek/mm³ [55]. Odsetek *Lactobacillus crispatus* u kobiet z liczbą komórek CD4⁺ ≤ 200 komórek/mm³ jest znacznie niższy niż u kobiet z wysoką liczbą limfocytów CD4⁺ [55]. Zarejestrowano, że *E. coli*, *Veillonella parvula* i *Neisseria* sp. aktywując receptory TLR4 na powierzchni błony śluzowej tego układu, hamują również infekcję HIV-1 [42]. Niemniej jednak, u niektórych kobiet HIV⁺, normalna mikroflora pochwy reprezentowana jest przez produkujące H₂O₂ *L. crispatus* lub *L. jensenii*, ale również *L. iners* i *L. gasseri* [3, 24, 55]. Szczególnie interesująca jest obecność normalnej mikroflory pochwy zdominowanej przez *Lactobacillus* sp. u kobiet zakażonych HIV, co nie łączyło się ze wzrostem poziomu RNA HIV, stąd przypuszcza się, że *Lactobacillus* sp. może być zaangażowany w zmniejszanie „wydalania” HIV i późniejszej transmisji wirusa. Ponadto, wykazano, że wykrywanie *L. crispatus* jest związane z obniżeniem o 35% ryzyka rozprzestrzeniania RNA HIV-1 w komórkach gospodarza [38]. W przypadku kobiet stosujących wysoce aktywną terapię antyretrowirusową stosowanie *L. jen-*

senii prowadziło do obniżenia poziomu RNA HIV-1 [38]. Wyniki te stanowią ważną zachętę do zbadania potencjału egzogenne stosowanych gatunków *Lactobacillus* sp. w probiotykach przy leczeniu BV i profilaktyki zakażenia HIV. Jak wspomniano, mikroflora pochwy zdominowana przez bakterie z rodzaju *Lactobacillus* jest jak się wydaje bardzo ważnym czynnikiem odgrywającym kluczową rolę w zapobieganiu wielu chorób układu moczowo-płciowego, w tym bakteryjne zapalenie pochwy, infekcje grzybicze oraz infekcje powodowane przez wirusy HIV i HSV-2 [46]. Mechanizmy oddziaływania probiotyków wobec HIV łączą się z bezpośrednim hamującym działaniem na mikroflorę pochwy poprzez produkcję przez nie kwasu mlekowego, H₂O₂, bakteriocyn oraz lektyn [42]. Badania wykazały, że kwas mlekowy w pH ok. 4, znosi ujemny ładunek z powierzchni tego wirusa, spowalniając jego aktywność poprzez zwiększone uwalnianie TGF-β przez nabłonek, a w połączeniu z kwasem poliryboinazylozo: polirybocytydylowym, powoduje wzrost wydzielania IL-8 oraz IL-1β, które to cytokiny pobudzają odporność przeciwwirusową [42]. Ponadto, pośrednie mechanizmy związane z zapobieganiem wzrostowi mikroorganizmów związanych z BV u kobiet, stymulacją układu odpornościowego i/lub funkcji bariery nabłonkowej w drogach rodnych (GUALT) i mogą być również brane pod uwagę, choć nadal wiele szczegółów trzeba rozwickać, jak choćby dotyczące infekcji wirusem HIV [46]. W prawdzie, w ciągu ostatnich lat, wzrosła liczba badań podkreślających potencjał egzogenne stosowanych probiotyków w promowaniu zdrowia ludzkiego, także w zakresie zapobiegania i leczenia zakażeń wirusowych [65]. Mimo tych faktów dopiero od niedawna prowadzi się badania z bakteriami probiotycznymi *Lactobacillus* sp., w których był badany potencjał tych drobnoustrojów w poprawie jakości życia pacjentów zakażonych HIV, a nawet w zapobieganiu tej infekcji [52, 53]. Wydaje się, że uzasadnieniem tych badań jest i to, że probiotyki mogą mieć podwójną rolę w zależności od miejsca w makroorganizmie. Z jednej strony, mogą być stosowane w celu zwiększenia liczby *Lactobacillus* sp. na błonie śluzowej pochwy, które jest punktem wyjścia dla zakażeń HIV, jak również do transmisji wirusa. Z drugiej strony zewnętrznie stosowane bakterie kwasu mlekowego mogą być stosowane do leczenia i zapobiegania BV często związanych z zakażeniami HIV. Otóż, wykazano, że dzienna doustna dawka *L. rhamnosus* GR-1 i *L. reuteri* RC-14, powoduje dobrą kolonizację bakterii w pochwie, z jednoczesną redukcją towarzyszących patogenów bakteryjnych i drożdżowych w tej niszy [52, 53]. Również ważnym jest fakt, że egzogenne stosowane probiotyki mogą wywierać korzyści zdrowotne poprzez aktywność błony śluzowej przewodu pokarmowego, która jest identyfikowana jako miejsce początkowej replikacji HIV. Powstaje zatem

pytanie, czy blokowanie pierwszego etapu kaskady – nieszczelnego jelita – może zapobiegać HIV przed dalszym rozwojem i ostatecznie zachować zainfekowanych zdrowszymi [64]. Różne organizmy probiotyczne stosowano w przewodni pokarmowym, głównie bakterie kwasu mlekowego i bifidobakterie, wykazywały wzmocnienie bariery nabłonka jelitowego, zmniejszenie stanu zapalnego i wspieranie odpowiedzi typu Th-1. Zarejestrowano, że probiotyki mogą poprawić funkcję bariery jelitowej i zmniejszyć translokację bakterii poprzez poprawę korzystnego oddziaływania pomiędzy komensalną mikroflorą jelitową i gospodarzem, zarówno podczas zdrowia, jak i choroby [15, 32]. Ponadto, probiotyki mogą przywrócić homeostazę GALT poprzez wywoływanie regulacyjnych mechanizmów, aby obniżyć stan zapalny [6, 45]. Badania *in vitro* wykazały, że probiotyki mogą „odciągać” układ odpornościowy od stanów dominujących odporności typu Th-2 [23, 27] i poprzez to wpływać na komórki dendrytyczne by nakierowywały komórki T w kierunku polaryzacji odporności typu Th-1 [39], w ten sposób powodując odnowienie jelitowej tolerancji. Ponadto, probiotyki są w stanie stworzyć środowisko jelitowe mniej korzystne dla patogenów poprzez wytwarzanie związków przeciwbakteryjnych, obniżenie pH oraz zmniejszenie zdolności adhezji i inwazji patogenów. Uzyskana wiedza mogłaby pozwolić zapobiec zakażeniom przewodu pokarmowego i poprawić jakość życia pacjentów z np. HIV, jednak dla urzeczywistnienia tego celu wymagane są dalsze badania [25].

3. Podsumowanie

Wyniki wielu badań wykazały pozytywny wpływ probiotyków na makroorganizm podczas różnego rodzaju zaburzeń w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu, w tym infekcji, co nadaje im duże znaczenie w poprawianiu zdrowia. Wydaje się, że bakterie probiotyczne mogą stać się powszechną, a do tego naturalną alternatywą dla syntetycznych leków, będąc dobrym elementem wspomaganego swoistego leczenia farmakologicznego. Należy jednak pamiętać, że wybór odpowiednich szczepów bakterii wydaje się kluczowy dla uzyskania pożądanego efektu leczenia z zastosowaniem probiotyków. Ponadto, jak się wydaje, czas kuracji może odgrywać istotną rolę w skuteczności poprawy stanu zdrowia człowieka za pomocą probiotyków.

Piśmiennictwo

1. Akhtar M., Watson J.L., Nazli A., McKay D.M.: Bacterial DNA evokes epithelial IL-8 production by a MAPK-dependent, NF- κ B-independent pathway. *FASEB J.* **17**, 1319–1321 (2003)
2. Amdakar S., Singh V., Singh D.D.: Probiotic therapy: immunomodulating approach toward urinary tract infection. *Curr. Microbiol.* **63**, 484–490 (2011)
3. Balkus J.E., Mitchell C., Agnew K., Liu C., Fiedler T., Cohn S.E., Luque A., Coombs R., Fredricks D.N., Hitti J.: Detection of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in the vagina: a comparison of culture and quantitative PCR among HIV-1 seropositive women. *BMC Infect. Dis.* **12**, 188–193 (2012)
4. Bernardeau M., Vernoux J.P., Gueguen M.: Safety and efficacy of probiotic lactobacilli in promoting growth in post-weaning Swiss mice. *Int. J. Food Microbiol.* **77**, 19–27 (2002)
5. Boehm G., Stahl B., Jelinek J., Knol J., Miniello V., Moro G.E.: Prebiotic carbohydrates in human milk and formulas. *Acta Paediatr. Suppl.* **94**, 18–21 (2005)
6. Braat H., van den Brande J., van Tal E., Hommes D., Peppelenbosch M., van Deventer S.: *Lactobacillus rhamnosus* induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. *Am. J. Clin. Nutr.* **80**, 1618–1625 (2004)
7. Campeau J.L., Salim S.Y., Albert E.J., Hotte N., Madsen K.L.: Intestinal epithelial cells modulate antigen-presenting cell responses to bacterial DNA. *Infect. Immun.* **80**, 2632–2644 (2012)
8. Correa N.B., Peret Filho L.A., Penna F.J., Lima F.M., Nicoli J.R.: A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J. Clin. Gastroenterol.* **39**, 385–389 (2005)
9. de Kivit S., Kraneveld A.D., Knippels L.M., van Kooyk Y., Garsen J., Willemsen L.E.: Intestinal epithelium – derived galectin-9 is involved in the immunomodulating effects of non digestible oligosaccharides. *J. Innate. Immun.* **5**, 625–638 (2013)
10. de Kivit S., Tobin M.C., Forsyth C.B., Keshavarzian A., Landay A.L.: Regulation of intestinal immune responses through TLR activation: implications for pro- and prebiotics. *Front Immunol.* **5**, 1–7 (2014)
11. Wasilewska E., Złotkowska D., Pijagin M.E.: Rola mikroflory jelitowej i bakterii probiotycznych w profilaktyce i rozwoju raka jelita grubego. *Post. Hig. Med. Dośw.* **67**, 837–847 (2013)
12. Ewaschuk J.B., Backer J.L., Churchill T.A., Obermeier F., Krause D.O., Madsen K.L.: Surface expression of Toll-like receptor 9 is upregulated on intestinal epithelial cells in response to pathogenic bacterial DNA. *Infect. Immun.* **75**, 2572–2579 (2007)
13. Femia A.P., Luceri C., Dolara P., Giannini A., Biggeri A., Salvadori M., Clune Y., Collins K.J., Paglierani M., Caderni G.: Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*, **23**, 1953–1960 (2002)
14. Feyisetan, O., Tracey, C., Hellawell, G.O.: Probiotics, dendritic cells and bladder cancer. *BJU Int.* **109**, 1594–1597 (2012)
15. Forsyth C.B., Farhadi A., Jakate S.M., Tang Y., Shaikh M., Keshavarzian A.: *Lactobacillus* GG treatment ameliorates alcohol-induced intestinal oxidative stress, gut leakiness, and liver injury in a rat model of alcoholic steatohepatitis. *Alcohol*, **43**, 163–172 (2009)
16. Fuller R. Probiotics in human medicine. *Gut*, **32**, 439–442 (1991)
17. Gajewska J., Błaszczuk M.K.: Probiotyczne bakterie fermentacji mlekowej. *Post. Mikrobiol.* **51**, 55–65 (2012)
18. Ghadimi D., Vrese M., Heller K.J., Schrezenmeier J.: Effect of natural commensal – origin DNA on toll-like receptor 9 (TLR9) signaling cascade, chemokine IL-8 expression and barrier integrity of polarized intestinal epithelial cells. *Inflamm. Bowel. Dis.* **16**, 410–427 (2010)

19. Górka S., Jarzab A., Gamian A.: Bakterie probiotyczne w przewodzie pokarmowym człowieka, jako czynnik stymulujący układ odpornościowy. *Post. Hig. Med. Dośw.* **63**, 653–667 (2009)
20. Haarman M., Knol J.: Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl. Environ. Microbiol.* **71**, 2318–2324 (2005)
21. Heczko P.B., Strus M., Jawień M., Szymański H.: Medyczne zastosowanie probiotyków. *Wiad. Lek.* **58**, 11–12 (2005)
22. Hopkins, M.J., Sharp, R., Macfarlane, G.T.: Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut*, **48**, 198–205 (2001)
23. Hougee S., Vriesema A.J., Wijering S.C., Knippels L.M., Folkerts G., Nijkamp F.P., Knol J., Garssen J.: Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin-sensitized mice: a bacterial strain comparative study. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **151**, 107–117 (2010)
24. Hummelen R., Fernandes A.D., Macklaim J.M., Dickson R.J., Changalucha J., Gloor G.B., Reid G.: Deep sequencing of the vaginal microbiota of women with HIV. *PLoS ONE* **5**, e12078 (2010)
25. Hummelen R., Vos A.P., van't Land B., van Norren K., Reid G.: Altered host-microbe interaction in HIV: a target for intervention with pro- and prebiotics. *Int. Rev. Immunol.* **29**, 485–513 (2010)
26. Ivory K., Chambers S.K., Pin C., Prieto E., Arques J.L., Nicoletti C.: Oral delivery of *Lactobacillus casei* Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*, **8**, 1282–1289 (2008)
27. Iwabuchi N., Takahashi N., Xiao J.Z., Yonezawa S., Yaeshima T., Iwatsuki K., Hachimura S.: Suppressing effects of *Bifidobacterium longum* on the production of Th2-attracting chemokines induced with T cell-antigen-presenting cell interactions. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **55**, 324–334 (2009)
28. Jach M., Łoś R., Maj M., Malm A.: Probiotyki – aspekty funkcjonalne i technologiczne. *Post. Mikrobiol.* **52**, 161–170 (2013)
29. Kaur I.P., Chopra K., Saini A.: Probiotics: potential pharmaceutical applications. *Eur. J. Pharm. Sci.* **15**, 1–9 (2002)
30. Książek J.: Probiotyki i prebiotyki w karcynogenezie. *Pediatrics Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka*, **4**, 61–62 (2002)
31. Łoś-Rycharska E., Czerwionka-Szaflarska M.: Probiotyki w zapobieganiu i leczeniu alergii. *Pediatrics Polska*, **87**, 478–488 (2012)
32. Luyer M.D., Buurman W.A., Hadfoune M., Speelmanns G., Knol J., Jacobs J.A., Dejong C.H., Vriesema A.J., Greve J.W.: Strain-specific effects of probiotics on gut barrier integrity following hemorrhagic shock. *Infect. Immun.* **73**, 3686–3692 (2005)
33. Maeada N., Nakamura Y., Hirose Y., Murosaki S., Yamamoto Y., Kase T., Yoshikari Y.: Oral administration of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 enhances protection against influenza virus infection by stimulation of type I interferon production in mice. *Int. Immunopharmacol.* **9**, 1122–1125 (2009)
34. Meijerink, M., Wells, J.M.: Probiotic modulation of dendritic cells and T cell responses in the intestine. *Benef. Microbes*, **1**, 317–326 (2010)
35. Michałkiewicz J., Krotkiewski M., Gockowska L., Wyszomirska-Gołda M., Helmin A., Dzierżanowska D., Madaliński K.: Immodulujący wpływ probiotyków na reakcje odpornościowe. Medius, http://www.imed.pl/index.php?PAGE=telegram&TEL_CUR_ID=138&return=archives (18.07.2014)
36. Minkoff H.L., Eisenberger-Matityahu D., Feldman J., Burk R., Clarke L.: Prevalence and incidence of gynecologic disorders among women infected with human immunodeficiency virus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **180**, 824–836 (1999)
37. Minnicozzi M., Sawyer R.T., Fenton M.J.: Innate immunity in allergic disease. *Immunol. Rev.* **242**, 106–127 (2011)
38. Mitchell C., Balkus J.E., Fredricks D., Liu C., McKernan-Mullin J., Frenkel L.M., Mwachari C., Luque A., Cohn S.E., Cohen C.R., Coombs R., Hitti J.: Interaction between *Lactobacilli*, bacterial vaginosis-associated bacteria, and HIV type 1 RNA and DNA genital shedding in U.S. and Kenyan women. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **29**, 13–19 (2012)
39. Mohamadzadeh M., Olson S., Kalina W.V., Ruthel G., Demmin G.L., Warfield K.L., Bavari S., Klaenhammer T.R.: *Lactobacilli* activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 2880–2885 (2005)
40. Moore W.E., Moore L.H.: Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl. Environ. Microbiol.* **61**, 3202–3207 (1995)
41. Morais M.B., Jacob C.M.: The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. *J. Pediatr. (Rio J.)*, **82**, 189–197 (2006)
42. Mossop H., Linhares I.M., Bongiovanni A.M., Ledger W.J., Witkin S.S.: Influence of lactic acid on endogenous and viral rna-induced immune mediator production by vaginal epithelial cells. *Obstet. Gynecol.* **118**, 840–846 (2011)
43. Nowak A., Śleżewska K., Libudzisz Z., Socha J.: Probiotyki-efekty zdrowotne. *Żywność, Nauka, Technologia, Jakość*, **4**, 20–36 (2010)
44. Ohmit S.E., Sobel J.D., Schuman P., Duerr A., Mayer K., Rompalo A., Klein R.S.: Longitudinal study of mucosal *Candida* species colonization and candidiasis among human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *J. Infect. Dis.* **188**, 118–127 (2003)
45. Pessi T., Sutas Y., Hurme M., Isolauri E.: Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Clin. Exp. Allergy*, **30**, 1804–1808 (2000)
46. Petrova M. I., van den Broek M., Balzarini J., Vanderleyden J., Lebeer S.: Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection. *FEMS Microbiol. Rev.* **37**, 762–792 (2013)
47. Piekarska M., Wandałowicz A., Mięgoć H.: Zakażenie *Clostridium difficile* – diagnostyka, profilaktyka i leczenie. *Pol. Merk. Lek.* **214**, 278–282 (2014)
48. Popova M., Molimard P., Courau S., Crociani J., Dufour C., Le Vacon F., Carton T.: Beneficial effects of probiotics in upper respiratory tract infections and their mechanical actions to antagonize pathogens. *J. App. Microb.* **113**, 1305–1318 (2012)
49. Poutahidis T., Kleinewietfeld M., Erdman S. E.: Gut microbiota and the paradox of cancer immunotherapy. *Front Immunol.* **5**, 1–5 (2014)
50. Rachmilewitz D., Karmeli F., Takabayashi K., Hayashi T., Leider-Trejo L., Lejder-Trejo L., Lee J., Leoni L.M., Raz E.: Immunostimulatory DNA ameliorates experimental and spontaneous murine colitis. *Gastroenterology*, **122**, 1428–1441 (2002)
51. Reeves J.D., Doms R.W.: Human immunodeficiency virus type 2. *J. Gen. Virol.* **83**, 1253–1265 (2002)
52. Reid G., Charbonneau D., Erb J., Kochanowski B., Beuerman D., Poehner R., Bruce A.W.: Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **35**, 131–134 (2003)
53. Reid G.: Probiotic *Lactobacilli* for urogenital health in women. *J. Clin. Gastroenterol.* **42**, 234–236 (2008)
54. Ryżko J.: Zastosowanie probiotyków w gastroenterologii dziecięcej. *Pediatrics Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka* **13**, 115–119 (2009)
55. Spear G.T., Gilbert D., Landay A.L., Zariffard R., French A.L., Patel P., Gillevet P.M.: Pyrosequencing of the genital microbiotas of HIV-seropositive and -seronegative women reveals

- Lactobacillus iners* as the predominant *Lactobacillus* species. *Appl. Environ. Microbiol.* **77**, 378–381 (2011)
56. Spear G.T., Sikaroodi M., Zariffard M.R., Landay A.L., French A.L., Gillevet P.M.: Comparison of the diversity of the vaginal microbiota in HIV-infected and HIV-uninfected women with or without bacterial vaginosis. *J. Infect. Dis.* **198**, 1131–1140 (2008)
 57. Surma D.: Wpływ probiotyków na układ immunologiczny człowieka. Nutrilife, <http://www.NutriLife.pl/index.php?art=33> (18.07.2014)
 58. Szachta P., Adamska A., Gałęcka M., Cichy W., Roszak D.: Rola probiotyków w chorobach alergicznych. *Pediatrics Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka*, **13**, 181–183 (2011)
 59. Szachta P., Pazgrat M., Cichy W., Muszyński Z., Ignyś I.: Szczepy probiotyczne – perspektywy i bezpieczeństwo. *Gastroenterol. Pol.* **16**, 37–41 (2009)
 60. Szajewska H., Mrukowicz J.: Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **22**, 365–372 (2005)
 61. Trafalska E., Grzybowska K.: Probiotyki – alternatywa dla antybiotyków? *Wiad. lek.* **57**, 9–10 (2004)
 62. Vieira A.T., Teixeira M.M., Martins F.S.: The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity. *Front. Immunol.* **4**, 1–12 (2013)
 63. Wanke M., Szajewska H.: Probiotics for preventing healthcare-associated diarrhea in children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatrics Polska*, **89**, 8–16 (2014)
 64. Wenner M.: A cultured response to HIV. *Nat. Med.* **15**, 594–597 (2009)
 65. WHO/FAO. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation Report (2001)
 66. Wiese M., Andryszczyk M., Eijaszewicz A., Kubiszewska I., Helmin-Basa A., Kaszewski W., Gackowska L., Urbańska M., Motyl I., Michałkiewicz J. Szczepy bakterii probiotycznych oraz ich zastosowanie w wybranych jednostkach chorobowych (w) Wybrane aspekty bezpieczeństwa stosowania probiotyków. Wpływ czynników endogennych i egzogennych na układ odpornościowy, red. E. Skopińska-Różewska, A.K. Siwicki, S.c. Olsztyn, Olsztyn, 2012, s. 223–232