

Beata Tokarz-Deptuła^{1*}, Wiesław Deptuła²

¹Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

²Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

Wpłynęło w lipcu 2016 r.

Zaakceptowano we wrześniu 2016 r.

1. Wstęp. 2. Probiotyki, a układ odpornościowy przewodu pokarmowego. 3. Podsumowanie

Probiotics and mammalian gastrointestinal immune system

Abstract: Probiotics are microorganisms that provide health benefits when consumed. These are also food supplements or food products containing specified probiotic microorganisms. Probiotic microorganisms colonize the gastrointestinal tract of the host environment, reducing the risk of pathogenic bacteria growth and their potential impact on the regulation of host immune responses. They also have the ability to eliminate pathogenic bacteria. The administration of probiotic microorganisms in addition to chemotherapeutic agents and antibiotics improves therapy efficiency, since it results in restoration of the equilibrium between the local and general pro- and anti-inflammatory response.

1. Introduction. 2. The probiotics and the gastrointestinal immune system. 3. Conclusions

Słowa kluczowe: komensale, odporność, probiotyki, przewód pokarmowy

Key words: commensals, immunity, probiotics, gastrointestinal tract

1. Wstęp

Podstawy naukowe dokumentujące korzystny wpływ mikroorganizmów probiotycznych na zdrowie człowieka i zwierząt podał w XX wieku rosyjski uczonec, laureat Nagrody Nobla, Ilja Miecznikow [43]. Obecnie probiotykami nazywamy drobnoustroje żywe lub martwe wyizolowane z przewodu pokarmowego zdrowego makroorganizmu lub samo DNA bakterii, które podawane jest do organizmu drogą pokarmową pod postacią leku, suplementu diety lub w formie produktu spożywczego [41, 54]. Drobnoustroje stosowane jako probiotyki powinny posiadać status GRAS (generally recognized as safe), co oznacza, że powinny być powszechnie przyjęte jako bezpieczne [13]. Pozytywną rolę probiotyków wykazano w wielu aspektach, potwierdzając ich korzystny wpływ na zdrowie, co stało się podstawą do wprowadzenia probiotykoterapii, a więc stosowania ich w terapii jak i profilaktyce oraz przy przywracaniu naturalnej mikroflory jelitowej, a także do produkcji żywności funkcjonalnej czy konserwacji produktów spożywczych [31, 32, 46]. Wykazano, że bakterie probiotyczne poprzez kolonizację w jelitach gospodarza, m.in. zmniejszają ryzyko przyrostu potencjalnych bakterii patogennych oraz oddziałują na bariery anatomiczno-fizyczne i mikrobiologiczne przewodu pokarmowego, a także wpływają na odporność makroorganizmu, w tym odporność lokal-

nej układu pokarmowego [15, 18, 31, 52]. Stwierdzono, że różne szczepy bakterii, mimo iż należą nawet do tego samego gatunku, mogą mieć zróżnicowany wpływ na organizm, dlatego przy doborze bakterii stosowanych w probiotykach, należy wybrać te, które wykazują dobre działanie kliniczne [26, 31]. Probiotyki ze względu na pozytywne oddziaływanie na układ odpornościowy, znalazły zastosowanie w przypadku wielu stanów patologicznych jak chociażby choroby infekcyjne przewodu pokarmowego [31, 43, 45, 49, 57], biegunki, w tym infekcyjne i po-antybiotykowe [19, 28, 50, 55, 60], schorzenia alergiczne [24, 36, 40, 54], nowotwory [10, 27, 30, 48, 59] oraz schorzenia zakaźne układu oddechowego i moczowo-płciowego [3, 15, 44, 54].

2. Probiotyki, a układ odpornościowy przewodu pokarmowego

Bakterie probiotyczne wykazują szerokie spektrum działania, w tym stymulujące na układ odpornościowy błon śluzowych (MALT – mucosa associated lymphoid tissue) – zwanego również wspólnym układem odpornościowym błon śluzowych – CMIS (common mucosal immune system) [9, 17, 47, 48]. Układ MALT czy CMIS tworzą m.in. elementy odporności przewodu pokarmowego (GALT – gut associated lymphoid tissue), układu oddechowego (BALM – bronchus associated lymphoid

* Autor korespondencyjny: Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin; tel. 91 444 16 10; e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl

tissue) oraz moczowo płciowego (GUALT – genitourinary associated lymphoid tissue), a także skóry (SALT – skin associated lymphoid tissue, choć innym określeniem tego zbioru komórek jest SIS – skin immune system) [8, 9, 17]. Odpowiedź immunologiczną układu MALT, cechuje się aktywizacją mechanizmów odporności naturalnej i nabytej, poprzez wytwarzanie całego szeregu cytokin, chemokin i czynników wzrostu, a także immunoglobulin klasy: G, M, A, w tym immunoglobuliny wydzielnicze S-IgA i S-IgM [9, 39, 47, 58]. Jako ostatnie wymienione przeciwciała min. opłaszczając i aglutynując mikroorganizmy, zapobiegają ich adhezji do nabłonka przewodu pokarmowego, choć także wykazują oddziaływanie regulujące, w tym poprzez przeciwciała S-IgM, na elementy układu odpornościowego (UO). Zatem układ MALT wykazuje nie tylko działanie bójcze, czy niszczące wobec bakterii, wirusów, grzybów i pasożytów ale także powoduje neutralizację toksyn bakteryjnych i grzybowych [8, 17, 21, 25, 33].

Lokalna odporność związana z błonami śluzowymi przewodu pokarmowego – GALT, utworzona jest m.in. przez tkankę limfatyczną skupioną i rozproszoną, związaną z błonami śluzowymi oraz komórki układu odpornościowego min. liczne granulocyty, monocyty i makrofagi, komórki tuczne, limfocyty T i B, w tym komórki plazmatyczne produkujące przeciwciała, ale także śród błonkowe limfocyty (IEL – intraepithelial lymphocyte) i naturalne komórki limfoidalne ILC (innate lymphoid cells), które to wydzielają wiele substancji min. o działaniu bójczym, modulującym, regulacyjnym i regeneracyjnym [1, 9, 23, 25, 48]. Tkankę limfatyczną GALT tworzą min. węzły chłonne, kępki Peyera tj. skupiska białych ciałek krwi w postaci skupionej i nieotorbionej, zbudowane z grudek limfatycznych wraz z komórkami M, samotne grudki limfatyczne, pojedyncze limfocyty, jak też izolowane grudki chłonne, przypominające swoją budową kępki Peyera z komórkami plazmatycznymi produkującymi IgA [9, 25]. Istotną rolę w jelitach ssaków spełniają również elementy tkanki limfoidalnej, jakimi są komórki Panetha znajdujące się w kryptach jelitowych, które syntetyzują defensyny – białka o działaniu m.in. przeciwbakteryjnym [8, 9, 17, 48]. GALT tworzą także ukryte krypty tzw. kryptokępki – luźno zorganizowane skupiska białek o charakterze receptorów interleukiny 7 (IL-7R), wykazujące bójcze i niszczące działanie na mikroorganizmy kolonizujące przewód pokarmowy [9, 17, 32]. Właściwość GALT wiąże się także z faktem, że przypada na niego ponad 70% komórek limfatycznych całego układu odpornościowego, w tym około 50% limfocytów, a także wytwarzanie w jego obrębie ok. 80% wszystkich immunoglobulin, wśród których szczególną rolę odgrywają wydzielnicze IgA (S-IgA) [4, 8, 9, 17].

Układ GALT, ze względu na intensywność występowania w poszczególnych odcinkach przewodu pokar-

mowego „chroni” różnie te odcinki. W jamie ustnej bariera odpornościowa utworzona jest głównie przez min. nabłonek wielowarstwowy płaski oraz wydzielane substancje bójcze zawarte w ślinie reprezentowane m.in. przez lizozym (LZM), defensyny oraz IgA (S-IgA), w żołądku głównym elementem obronnym jest niskie pH soku żołądkowego [8, 17, 25, 47]. Najbardziej zróżnicowanym pod tym względem mikrośrodowiskiem są niższe partie przewodu pokarmowego – jelita. W tych miejscach bardzo skuteczną ochroną m.in. przed patogennymi drobnoustrojami, są nie tylko elementy i komórki tworzące GALT ale także bakterie komensalne oraz składniki wydzielin gruczołów i komórek nabłonka przewodu pokarmowego, m.in. enzymy proteolityczne, fosfolipaza A, peptydy przeciwdrobnoustrojowe oraz śluz [17, 25, 47]. Ważnym elementem w tym odcinku przewodu pokarmowego, głównie w jelicie cienkim, jest nabłonek cylindryczny z enterocytami i komórkami kubkowymi wydzielającymi śluz [9, 17], a także komórki ILC [1, 20, 23]. Te ostatnie, jako naturalne komórki limfoidalne UO, stanowią bardzo swoisty i silny element naturalnej odporności, odgrywający także zasadniczą rolę w regulacji integralności nabłonka jelitowego jako bariery odpornościowej [1, 23]. Komórki ILC warunkują min. homeostazę w jelitach poprzez receptory MHC klasy II, które ograniczają reaktywność komórek T CD4+ na działanie bakterii komensalnych [1, 20, 23]. Wykazano, że homeostaza w przewodzie pokarmowym jest warunkowana także prawidłowym funkcjonowaniem nabłonkowej bariery jelitowej, która oddziela przestrzeń układu pokarmowego od tkanek makroorganizmu, umożliwiając jednocześnie interakcje pomiędzy mikroorganizmami, a UO makroorganizmu [12, 20, 47, 48, 57]. Ważnymi elementami odporności w przewodzie pokarmowym są występujące na strukturach tkanki GALT między innymi receptory TLR (Toll-like receptors), NLR (NOD-Like Receptors), a także znaczniki RLR (Rig-like receptors), TIM (T-cell immunoglobulin domain and mucin domain), TAM (T-cell immunoglobulin domain and mucin domain), TRIM (tripartite motif-containing proteins), których rola jest niezmiernie ważna w kontekście ich wpływu na poziom odporności [7, 21, 25, 42, 53]. Receptory te mają zdolność rozpoznawania nie tylko wzorców molekularnych zarasków patogennych – PAMP (patogen associated molecular patterns), ale także wzorców molekularnych bakterii komensalnych – CAMP (commensal associated molecular patterns) oraz wzorców molekularnych związanych z niebezpieczeństwem/uszkodzeniem – DAMP (danger/damage associated molecular patterns) – którymi są min. ATP, HSP, DNA, RNA, H₂O₂ [16]. Inną ważną barierą odpornościową GALT jest błaszka właściwa błony śluzowej jelit, w której występują komórki UO, głównie makrofagi, granulocyty, komórki dendrytyczne i tuczne

oraz limfocyty B i T, które syntetyzują wiele substancji odpornościowych, w tym min. cytokiny, czynniki wzrostu i immunoglobuliny [8, 9, 17, 25, 29]. Te ostatnie jako produkty limfocytów B, powstające w wyniku oddziaływania min. probiotyków, są głównym składnikiem obrony przeciw bakteriom patogennym [17, 49, 57]. Natomiast rola limfocytów T i ich produktów, w wyniku oddziaływania choćby probiotyków, łączy się min. z regulacją odpowiedzi immunologicznej, poprzez cytokiny, w tym interleukiny, a także z ich cytotoksycznością oraz trogocytozą – którą to cechę wykazują także limfocyty B [1, 17, 25, 57]. Szczególnym miejscem odpowiedzi immunologicznej w obrębie GALT są kępkę Peyera, w których aktywowane są limfocyty B i T, które wędrując z krwią do błon śluzowych i struktur limfatycznych przewodu pokarmowego oraz gruczołów związanych z tkanką MALT i stają się także bardzo aktywne immunologicznie [8, 9, 17, 25]. Równie ważną rolę na powierzchni błony śluzowej jelita, spełniają komórki M występujące w nabłonku pęcherzykowatym kępek Peyera oraz nabłonek towarzyszący grudkom limfatycznym (FAE – follicle-associated epithelium), które to elementy (komórki M) wykazują zdolność transcytozy mikroorganizmów i makrocząsteczek ze światła jelita do wnętrza organizmu, celem przetworzenia i prezentacji ich przez komórki APC (antigen presenting cells) [4, 20, 33]. Bardzo ważną rolę warunkującą homeostazę w przewodzie pokarmowym oraz w funkcjonowaniu i rozwoju GALT ssaków stanowi komensalna mikroflora jelitowa, którą także reprezentują niektóre składniki probiotyków [20, 31, 34, 38, 52]. Rola tej mikroflory wynika i łączy się także z faktem, że tkankę MALT tworzy bardzo duża część leukocytów obecnych w całym organizmie ssaków, co gwarantuje że w wyniku oddziaływania na nie mikroorganizmów, powstaje silna reakcja immunologiczna, w tym lokalna.

Dowiedziano, że po dostaniu się antygenów, w tym mikroorganizmów probiotycznych do jelit, są one „rozpoznawane” w pierwszym rzędzie m.in. przez komórki nabłonkowe jelit, kępkę Peyera, w tym komórki M, a następnie dochodzi do ich prezentacji komórkom, w tym immunologicznie kompetentnym – to jest limfocytom T, choć także i B [8, 17, 20, 29]. Bakterie te oddziałują stymulująco także na takie elementy odporności naturalnej jak aktywność fagocytarna i cytotoksyczna granulocytów i makrofagów oraz bójczość komórek NK, które to komórki do tego działania nie wymagają antygenów zgodności tkankowej [3, 17, 20, 34, 38]. Wykazano, że produkty szczepów probiotycznych jakimi są białka bakteryjne *Bifidobacterium (B.) longum*, zwiększają m.in. poziom fosfodiesterazy alkalicznej w makrofagach, powodując zwiększenie ich aktywności bójczej w tym cytotoksycznej [49]. Bakterie te wraz z *Lactobacillus (L.) acidophilus*, aktywują także proces fagocytozy komórek PMN (granulocytów

obojętnochłonnych) i MN (monocytów i makrofagów) np. wobec patogennych bakterii *Salmonella enterica* ser. Typhimurium [17]. Natomiast takie produkty jak fosfopolisacharydy pochodzące ze szczepu *L. delbrueckii* sp. *bulgaricus* oraz *L. casei* w probiotykach, zwiększają liczbę komórek MN oraz zwiększają ich aktywność cytotoksyczną i fagocytarną. Mechanizm wzmagania aktywności komórek PMN oraz MN po stosowaniu probiotyków, łączy się także ze stymulującym oddziaływaniem IL-1, IL-6, TNF- α oraz IFN- α , które są produktami tych komórek, jak też zwiększaniem aktywności enterocytów, komórek dendrytycznych, a także komórek NK (natural killer) i ich subpopulacji [17, 35, 39]. Ważnym faktem jest i to, że aktywność i efektywność fagocytarna czy cytotoksyczna komórek PMN i MN, łączy się z poziomem opsonizacji drobnoustrojów przez produkty limfocytów B – immunoglobuliny – głównie IgA i IgG [8, 17, 25, 58]. Wykazano, że aktywność GALT poprzez probiotyki, warunkowana jest stymulacją komórek NK, ale także limfocytów T [25, 31, 33, 35, 49]. Aktywacja ludzkich komórek NK związana jest z ekspresją ich błonowych markerów, a także syntezą przez nie m.in. IFN- γ i IL-12 [8, 17, 39, 47, 48]. Wykazano, że po podaniu *B. lactis* i *L. rhamnosus* – elementów probiotyków – rejestruje się zwiększoną cytotoksyczność komórek NK krwi obwodowej, nawet wobec linii komórek nowotworowych (K-562) [49]. Natomiast probiotyki zawierające pałeczki *Lactobacillus* sp. po kontakcie z jednojądrzastymi komórkami (komórki MN, limfocyty T, w tym NK) ssaczej krwi obwodowej, aktywują je do syntezy m.in. prozapalnych cytokin, oprócz IL-10, typu Th-1 jak: TNF- α , IL-6, IL-12, IL-18 oraz IL-10 i INF- γ , które są elementem determinującym min. działanie antibakteryjne i antywirusowe [5, 35, 37, 38, 57]. Wykazano, że większość szczepów *Lactobacillus* sp. nie wywołuje silnej aktywacji limfocytów T, ale powodują silną indukcję monocytów i makrofagów [38, 49, 57]. Stwierdzono, że bakterie probiotyczne wpływają na reaktywność komórek APC (antigen presenting cell – komórki prezentujące antygen), doprowadzając do efektu adjuwantowego [11, 49, 57]. Zarejestrowano także, że probiotyki wpływają na ogólną tolerancję immunologiczną wobec antygenów pokarmowych, poprzez oddziaływanie na komórki epitelialne i komórki dendrytyczne [49, 57]. Udowodniono, że zarówno bakterie probiotyczne, jak i bakterie komensalne, nie wywołują odpowiedzi prozapalnej skierowanej przeciw sobie, ale indukują nieswoiste mechanizmy odpornościowe – odporność naturalną, wpływając na utrzymanie homeostazy immunologicznej, przez co chronią makroorganizm przed działaniem drobnoustrojów chorobotwórczych [6, 27, 44, 45, 57]. Interakcja zachodząca między bakteriami probiotycznymi, a elementami i składnikami tworzącymi GALT, to także działanie związane z konkurencją o receptory

komórkowe z patogenami, co uniemożliwia tym ostatnim adhezję i kolonizację przewodu pokarmowego [47, 49, 57]. Probiotyki oddziałując na różne elementy GALT, nie tylko powodują wydzielanie wspomnianych wielu substancji czynnych, np.: cytokin, immunoglobulin, cząsteczek wzrostu, w tym takich substancji bójczych jak np.: lizozym, defensyny, ale także wpływają i wzmagają odnowę komórek przewodu pokarmowego [31, 49, 57]. Nadto bakterie probiotyczne aktywują działanie przeciwzapalne i regulacyjne układu odpornościowego, powstałe na skutek infekcji jelitowych [47, 57]. Składniki probiotyków takie jak np. *L. paracasei* CNCMI-4034 zmniejszają stan zapalny w jelitach, powstały w wyniku infekcji *Salmonella typhi*, poprzez zwiększenie ekspresji TLR2 na komórkach dendrytycznych, jak też wspomagają działanie TGF- β 2 i zmniejszają wytwarzanie IL-6, IL-8, IL-12p70 i TNF- α przez komórki dendrytyczne [4]. Przyjmuje się, że wynik końcowy reakcji komórek gospodarza z bakteriami probiotycznymi, zależy od kombinacji różnych molekularnych wzorców związanych z mikroorganizmami (MAMP – microbe-associated molecular patterns), które mogą wchodzić w interakcje z różnymi receptorami PRR (pattern recognition receptors – receptory rozpoznające wzorce) [34].

Pozytywny efekt działania probiotyków zarejestrowano również w okresie starzenia się makroorganizmu, jako że stwierdzono iż bakterie probiotyczne „wrażliwiają” głównie wspomniane komórki dendrytyczne, gdyż w czasie tego procesu w makroorganizmie ssaków, zmienia się mikrośrodowisko jelit, co skutkuje stopniowym spadkiem funkcji odpornościowych makroorganizmu, w tym komórek DC, a co określa się jako immunostarczenie [11, 22, 38, 61]. Wprawdzie obserwacji tych w pełni nie potwierdzono w badaniach z wykorzystaniem bakterii probiotycznych takich jak *B. longum* bv. *infantis* CCUG 52486, *B. longum* SP 07/3, *L. rhamnosus* GG (L.GG) i *L. casei* Shirota (LcS), w których zarejestrowano tylko wzrost ekspresji swoistych dla komórek dendrytycznych receptorów, ale brak było wyraźnych i znaczących różnic klinicznych między osobami młodymi, a starszymi [61]. Znaczący jest jednak fakt, że komórki dendrytyczne osób starszych, w odpowiedzi na wspomniane bakterie probiotyczne, wykazały wzmożoną produkcję bardzo ważnych cytokin, jakimi są TGF- β i TNF- α , w porównaniu do tej reakcji u osób młodszych [61]. Dobry efekt działania bakterii probiotycznych opisano także w patogenie niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease), gdyż stwierdzono, że komórki NKT (natural killer T-cells) wątroby, odgrywają istotną rolę w przebiegu tego schorzenia [35, 56]. Wykazano, że modyfikacja flory jelitowej u myszy, poprzez podanie probiotyków, prowadziła do zmian w aktywności komórek NKT

wątroby i poprawy stanu tego narządu [35]. W tych badaniach wykazano także, że myszy karmione wysoko tłuszczową dietą, w celu indukcji NAFLD, wykazywały silną reaktywność na różne dawki probiotyków, będące mieszkankami szczepów VSL3; bakterii probiotycznych *Bifidobacterium (B) infantis* oraz antybiotyków. Badania te dowiodły, że działanie takie, nie tylko pozytywnie wpływają w na liczbę komórek NKT w wątrobie i na tolerancję glukozy, ale także wykazano wpływ lipidowych ekstraktów z probiotyków na aktywność tych komórek [35]. W przypadku lipidów ekstrahowanych z VSL3, stwierdzono, że stymulują one komórki NKT, zarówno *in vivo* jak i *in vitro*, natomiast w przypadku lipidów z *B. infantis*, zarejestrowano że *in vitro*, obniżają one aktywność komórek NKT. Wyniki te sugerują, że zmiana we florze jelitowej ma duży wpływ na komórki NKT wątroby, choć zmiany te są specyficzne dla szczepu, który może zawierać bakteryjne antygeny glikolipidowe, które bezpośrednio modulują funkcje efektorowe wątrobowych komórek NKT [35].

3. Podsumowanie

Probiotyki wykazują istotny wpływ na elementy układu odpornościowego w przewodzie pokarmowym (GALT), co skutkuje podwyższoną odpornością lokalną, ale także ogólną, a co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia oddziaływania infekcji, w tym bakteryjnych, wirusowych i innych na makroorganizm. Efekt ten łączy się i zależy od odpowiedniego szczepu bakterii stosowanego w probiotyku i jest to, jak się wydaje, kluczowe dla uzyskania dobrego efektu w zastosowaniu probiotyków, chociaż na efekt ich działania ma także wpływ jego dawka i czas podawania, ale i status immunologiczny makroorganizmu.

Piśmiennictwo

1. Adamiak M., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Charakterystyka naturalnych komórek limfoidalnych (ILC). *Post. Hig. Med. Dośw.* **68**, 1464–1671 (2014)
2. Adamiak M., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Sekretoryjna immunoglobulina klasy M (SIgM). *Kosmos*, **62**, 507–512 (2013)
3. Amdakar S., Singh V., Singh D.D.: Probiotic therapy: immunomodulating approach toward urinary tract infection. *Curr. Microbiol.* **63**, 484–490 (2011)
4. Bermudez-Brito M., Muñoz-Quezada S., Gomez-Llorente C., Matencio E., Bernal M.J., Romero F., Gil A.: Human intestinal dendritic cells decrease cytokine release against *Salmonella* infection in the presence of *Lactobacillus paracasei* upon TLR activation. *PLoS One*, **7**, e43197 (2012)
5. Bernardeau M., Vernaux 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)
6. Cukrowska B.: Zastosowanie probiotyków w chorobach o podłożu immunologicznym. *Zakażenia*, **1**, 31–36 (2009)

7. Deptuła W., Tokarz-Deptuła B., Niedźwiedzka P.: Rola i znaczenie receptorów Toll-podobnych w odporności. *Post. Mikrobiol.* **45**, 221–231 (2006)
8. Deptuła W., Tokarz-Deptuła B., Stosik M.: Immunologia dla biologów Szczecin: Wyd. Uniwersytetu Szczecińskiego, 2013
9. Działo J., Niedźwiedzka-Rystwej P., Mękal A., Deptuła W.: Charakterystyka tkanki limfatycznej błon śluzowych przewodu pokarmowego i układu oddechowego. *Alergia Astma Immunol.* **15**, 197–202 (2010)
10. 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)
11. Feyisetan O., Tracey C., Hellawell G.O.: Probiotics, dendritic cells and bladder cancer. *BJU Int.* **109**, 1594–1597 (2012)
12. Franczuk A., Jagusztyn-Krynicka E.K.: Rola mikroflory jelit w indukcji choroby Leśniowskiego-Crohna w świetle programu badań Human Microbiome Project. *Post. Mikrobiol.* **51**, 257–264, 2012
13. Fric P.: Probiotics and prebiotics – renaissance of a therapeutic principle. *CEJ Med.* **2**, 237–270 (2007)
14. Fuller R.: Probiotics in human medicine. *Gut*, **32**, 439–442 (1991)
15. Gajewska J., Błaszczuk M.K.: Probiotyczne bakterie fermentacji mlekowej. *Post. Mikrobiol.* **51**, 55–65 (2012)
16. Garg A.D., Agostinis P. i wsp.: Molecular and translational classifications of DAMPs in immunogenic cell death. *Frontiers Immunol.* **8**, 1–21 (2015)
17. Gołąb J., Jakóbiśiak M., Lasek W., Stokłosa T.: Immunologia. Wyd. Nauk. PWN, Warszawa, 2013
18. 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)
19. Heczko P.B., Strus M., Jawień M., Szymański H.: Medyczne zastosowanie probiotyków. *Wiad. Lek.* **58**, 640–646 (2005)
20. Hepworth M.R., Sonnenberg G.F. i wsp.: Innate lymphoid cells regulate CD4+ T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature*, **498**, 113–117 (2013)
21. Herbot M., Niedźwiedzka-Rystwej P., Deptuła W.: Receptory TLR a wybrane zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze i zarażenia pasożytnicze (w) Immunologia – fakty znane i nieznanne, red. W. Deptuła, B. Tokarz-Deptuła, R. Pisarski, Wyd. Państwowej Szkoły Zawodowej, Legnica-Szczecin, 2014, s. 123–128
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. Ishizuka I.E., Constantinides M.G., Gudjonson H., Bendelac A.: The innate lymphoid cell precursor. *Annu. Rev. Immunol.* **34**, 299–316 (2016)
24. 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*, **38**, 1282–1289 (2008)
25. Iwasaki A.: Exploiting mucosal immunity for antiviral vaccines. *Annu. Rev. Immunol.* **34**, 575–608 (2016)
26. Jach M., Łoś R., Maj M., Malm A.: Probiotyki – aspekty funkcjonalne i technologiczne. *Post. Mikrobiol.* **52**, 161–170 (2013)
27. Kaur I.P., Chopra K., Saini A.: Probiotics: potential pharmaceutical applications. *Eur. J. Pharm. Sci.* **15**, 1–9 (2002)
28. Kaźmierska A.: Probiotyki – recepta na zdrowie. *Kosmos*, **3**, 455–472 (2014)
29. Koch M.A., Reiner G.L., Lugo K.A., Kreuk L.S.M., Stanbery A.G., Ansaldo E., Seher T.D., Ludington W.B., Barton G.M.: Maternal IgG and IgA antibodies dampen mucosal T Helper cell responses in early life. *Cell*, **165**, 827–841 (2016)
30. Książyk J.: Probiotyki i prebiotyki w karcynogenezie. *Ped. Współ. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka*, **4**, 61–62 (2002)
31. Kubiszewska I., Januszewska M., Rybka J., Gackowska L.: Bakterie kwasu mlekowego i zdrowie: czy probiotyki są bezpieczne dla człowieka? *Post. Hig. Med. Dośw.* **68**, 1325–1334 (2014)
32. Kuśmierska A., Fol M.: Właściwości immunomodulacyjne i terapeutyczne drobnoustrojów probiotycznych. *Probl. Hig. Epidemiol.* **95**, 529–540 (2014)
33. Lavin Y., Mortha A., Rahman A., Merad M.: Regulation of macrophage development and function in peripheral tissues. *Nat. Rev. Immunol.* **15**, 731–744 (2015)
34. Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C.: Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nat. Rev. Microbiol.* **8**, 171–184 (2010)
35. Liang S., Webb T., Li Z.: Probiotic antigens stimulate hepatic natural killer T cells. *Immunology*, **141**, 203–210 (2014)
36. Łoś-Rycharska E., Czerwionka-Szaflarska M.: Probiotyki w zapobieganiu i leczeniu alergii. *Pediatrics Polska*, **87**, 478–488 (2012)
37. Maeada N., Nakamura Y., Hirose Y., Murosaki S., Yamamoto Y., Kase T., Yoshikai 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)
38. Meijerink M., Wells J.M.: Probiotic modulation of dendritic cells and T cell responses in the intestine. *Benef. Microbes*, **1**, 317–326 (2010)
39. Michałkiewicz J., Krotkiewski M., Gockowska L., Wyszomirska-Golda M., Helmin A., Dzierżanowska D., Madaliński K.: Immodulujący wpływ probiotyków na reakcje odpornościowe, http://www.imed.pl/index.php?PAGE=telegram&TEL_CUR_ID=138&return=archives (05.04.2017)
40. Minnicozzi M., Sawyer R.T., Fenton M.J.: Innate immunity in allergic disease. *Immunol. Rev.* **242**, 106–127 (2011)
41. Mojka K.: Probiotyki, prebiotyki i synbiotyki – charakterystyka i funkcje. *Probl. Hig. Epidemiol.* **95**, 541–549 (2014)
42. Niedźwiedzka-Rystwej P., Mękal A., Deptuła W.: Nowe dane o receptorach TLR i ich rola w przewodzie pokarmowym: w „Immunologia – fakty znane i nieznanne”, red. W. Deptuła, B. Tokarz-Deptuła, R. Pisarski, Wyd. Państwowej Szkoły Zawodowej, Legnica-Szczecin, 2014, s. 113–117
43. Nowak A., Śliżewska K., Libudysz Z., Socha J.: Probiotyki – efekty zdrowotne. *Żywn. Nauka Technol. Jakość*, **71**, 20–36 (2010)
44. 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)
45. Rachmilewitz D., Karmeli F., Takabayashi K., Hsyashi T., Leider-Trejo L., Lee J., Leoni L.M., Raz E.: Immunostimulatory DNA ameliorates experimental and spontaneous murine colitis. *Gastroenterology*, **122**, 1428–1441 (2002)
46. Rather I.A., Bajpai V.K., Kimar S., Lim J., Paek W.K., Park Y.H.: Probiotics and atopic dermatitis: An overview. *Frontiers Microbiol.* **7**, 1–7 (2016)
47. Ray A., Dittel B.N.: Interrelatedness between dysbiosis in the gut microbiota due to immunodeficiency and disease penetrance of colitis. *Immunology*, 2015, **146**, 359–368.
48. Sivan A., Corrales L., Hubert N., Williams J.B., Aquino-Michaels K., Earley Z.M., Benyamin F.W., Lei Y.M., Jabri B.,

- Alegre M.L., Chang E.B., Gajewski T.F.: Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, **350**, 1084–1089 (2015)
49. Surma D.: Wpływ probiotyków na układ immunologiczny człowieka. *J. NutriLife* 2012, <http://www.NutriLife.pl/index.php?art=33> (18.07.2014)
50. Szachta P., Adamska A., Gałęcka M., Cichy W., Roszak D.: Rola probiotyków w chorobach alergicznych. *Pediatrics Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka* 2011, s. 181–183
51. Szachta P., Pazgrat M., Cichy W., Muszyński Z., Ignyś I.: Szczepy probiotyczne – perspektywy i bezpieczeństwo. *Gastroenterol. Pol.* **16**, 37–41 (2009)
52. Śliwa-Dominiak J., Deptuła W.: Mikroorganizmy komensalne u ssaków – wybrane dane, *Medycyna Wet.* **66**, 383–388 (2010)
53. Śliwa-Dominiak J., Deptuła W.: RLR receptors – important elements of innate immunity. *Centr. Europ. J. Immunol.* **36**, 117–119 (2011)
54. Tokarz-Deptuła B., Śliwa-Dominiak J., Adamiak M., Deptuła W.: Probiotyki a wybrane schorzenia u ludzi. *Post. Mikrobiol.* **54**, 133–140 (2015)
55. Trafalska E., Grzybowska K.: Probiotyki – alternatywa dla antybiotyków? *Wiadomości Lek.* **57**, 491–497 (2004)
56. Trzeciak-Rydzek A., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Immunity of the liver – selected data. *Centr. Europ. Immunol.* **36**, 193–196 (2011)
57. Vieira A.T., Teixeira M.M., Martins F.S.: The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity. *Front. Immunol.* **4**, 445 (2013)
58. Vong L., Lorentz R.J., Assa A., Glogauer M., Sherman P.M.: Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* inhibits the formation of neutrophil extracellular traps. *J. Immunol.* **192**, 1870–1877 (2014)
59. 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)
60. 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) Wpływ czynników endogennych i egzogennych na układ odpornościowy. Wybrane aspekty bezpieczeństwa stosowania probiotyków, red. E. Skopińska-Różewska, A.K. Siwicki, ed. S. c. Olsztyn, 2012, s. 223–232
61. You J., Dong H., Mann E.R., Knight S.C., Yaqoob P.: Probiotic modulation of dendritic cell function is influenced by ageing. *Immunobiology*, **219**, 138–148 (2014)