

PROGRAMOWANIE MIKROBIOTYCZNE A ROZWÓJ ALERGII – ZNACZENIE PROBIOTYKÓW W PROFILAKTYCE I LECZENIU CHOROÓB ALERGICZNYCH

MICROBIAL PROGRAMMING AND THE DEVELOPMENT OF ALLERGIES – THE IMPORTANCE OF PROBIOTICS IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

Bożena Cukrowska¹

STRESZCZENIE

Obserwowany od dziesięcioleci wzrost częstości alergii w krajach wysoko rozwiniętych wiąże się z zaburzeniami składu i aktywności mikrobioty jelitowej (dysbiozą jelitową). Tworzenie mikrobiomu jelitowego trwa przez około 1000 pierwszych dni życia, w tym w okresie prenatalnym, i zależy od wielu czynników. W tym czasie mikrobiota programuje funkcjonowanie niedojrzałego układu immunologicznego dziecka w kierunku tolerancji immunologicznej. Probiotyki to żywe mikroorganizmy, które korzystnie wpływają na dysbiozę i rozwój układu immunologicznego. W artykule opisano koncepcję programowania mikrobiotycznego oraz omówiono znaczenie probiotyków w profilaktyce i leczeniu alergii, ze szczególnym uwzględnieniem polskich szczepów ŁOCK.

SŁOWA KLUCZOWE: alergia, mikrobiom, mikrobiota jelitowa, programowanie mikrobiotyczne, probiotyki

ABSTRACT

The increase in the occurrence of allergies in highly developed countries observed for decades is associated with disorders in the composition and activity of intestinal microbiota (intestinal dysbiosis). The formation of intestinal microbiota lasts about 1000 first days of life, including the prenatal period, and depends on many factors. During this time, microbiota programs the functioning of the immature immune system of the child towards immune tolerance. Probiotics are live microorganisms that have a beneficial effect on dysbiosis and the development of the immune system. The paper describes the concept of microbial programming and discusses the importance of probiotics, with particular emphasis on Polish ŁOCK strains, in the prevention and treatment of allergies.

KEY WORDS: allergy, microbiome, intestinal microbiota, microbial programming, probiotics

WSTĘP

Choroby alergiczne stanowią jeden z ważniejszych problemów medycyny w krajach wysoko rozwiniętych, w których odsetek chorych sięga ponad 30% i wykazuje tendencję wzrostową [1]. Przyczyny wzrostu częstości alergii wiążą się z tzw. zachodnim stylem życia, czyli zwiększonym reżimem higienicznym, częstym stosowaniem antybiotyków, nielicznymi rodzinami, zwiększaniem się liczby cięć cesarskich, zmianą nawyków żywieniowych (stosowanie żywności przetworzonej, półproduktów), urbanizacją i coraz mniejszym kontaktem z naturą [2]. Wymienione czynniki mają znaczący wpływ na skład mikrobioty jelitowej, uważanej obecnie za organ niezbędny do prawidłowego

funkcjonowania układu immunologicznego i rozwoju tolerancji immunologicznej. Kształtowanie się mikrobioty jelitowej trwa około 1000 pierwszych dni życia, w tym w okresie prenatalnym [3]. Wówczas mikrobiota jelitowa programuje niedojrzały układ immunologiczny dziecka w kierunku tolerancji immunologicznej. Zaburzenia składu i aktywności mikrobioty w trakcie tworzenia się biocenozy jelitowej (tzw. dysbioza jelitowa) mogą pobudzać mechanizmy proalergiczne i rozwój chorób alergicznych [2]. Poznanie roli mikrobioty w patogenezie alergii sprawia, że coraz większym zainteresowaniem cieszą się interwencje modyfikujące dysbiozę jelitową. W tym zakresie duże znaczenie mają probiotyki [4]. Działanie probiotyków jest szczepozależne, ale znaczenie ma rów-

¹ Pracownia Immunologii, Zakład Patologii, Instytut-Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa
Adres do korespondencji: prof. Bożena Cukrowska, Kierownik Pracowni Immunologii, Zakład Patologii, Instytut-Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, e-mail: b.cukrowska@ipczd.pl

niez populacja docelowa, w której są stosowane. Efektów zdrowotnych określonych szczepów probiotycznych nie można przenosić na inne szczepy tego samego gatunku, a efektywność probiotyków powinna być udowodniona w populacji, w której będą stosowane.

W pracy opisano proces kształtowania się mikrobioty jelitowej oraz wpływ mikrobioty na rozwój układu immunologicznego, a także omówiono rolę probiotyków w profilaktyce i leczeniu alergii, ze szczególnym uwzględnieniem polskich szczepów probiotycznych LOCK o właściwościach przeciwalergicznym.

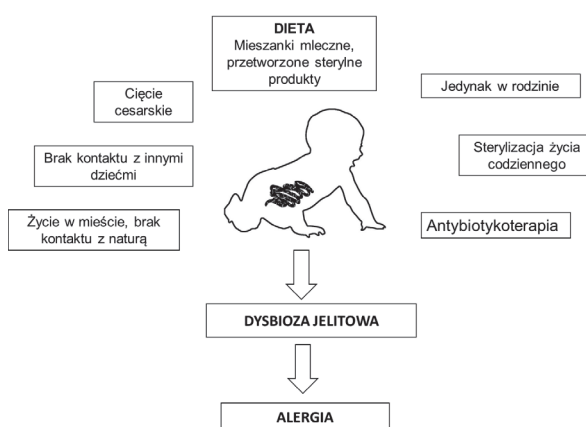
TWORZENIE SIĘ MIKROBIOMU JELITOWEGO. CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA DYSBIOZĘ JELITOWĄ

Mikrobiota przewodu pokarmowego to zespół mikroorganizmów zasiedlających głównie błony śluzowe jelit i stanowiący integralną część organizmu człowieka, natomiast mikrobiom to zespół wszystkich genów mikrobioty, czyli genom mikrobioty [5]. W literaturze oba terminy: mikrobiota i mikrobiom są stosowane zamiennie, co nie jest błędem. Kształtowanie się mikrobiomu jelitowego trwa 1000 dni, w tym w okresie prenatalnym [3]. Pojawiły się prace wykazujące, że mikrobiom *in utero* jest zbliżony do mikrobiomu jamy ustnej matki [6], lecz nie potwierdzono obecności żywych mikroorganizmów w łożysku i płynie owodniowym [7]. Wpływ na kształtowanie się biocenozy jelitowej w okresie płodowym mają natomiast drobnocząsteczkowe metabolity mikrobioty matki, np. krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA) i materiał genetyczny jej mikrobiomu, transportowane przez łożysko. SCFA indukując proliferację nabłonek wpływają na tworzenie się bariery nabłonkowej jelita oraz aktywują nabłonkowe receptory adhezyjne dla bakterii tworzących mikrobiom noworodka [8].

Poród to czas, kiedy noworodek bezpośrednio styka się z mikroorganizmami środowiska zewnętrznego, a także zasiedlającymi organizm matki. W jelitach noworodka urodzonego drogą naturalną w pierwszej dobie życia dominują względnie beztlenowe bakterie pochodzące od matki: *Escherichia coli* oraz enterokoki, które namnażają się w bogatym w tlen przewodzie pokarmowym noworodka i stwarzają warunki do dalszej kolonizacji bakteriami z rodzaju *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* i *Clostridium*. Korzystnym efektem obserwowanym u noworodków z porodów naturalnych jest zmniejszanie się od trzeciej doby życia liczebności bakterii z rodzaju *Clostridium* na korzyść *Bifi-*

dobacterium [9]. W przewodzie pokarmowym noworodków urodzonych naturalnie i karmionych piersią bifidobakterie dominują od drugiego tygodnia życia. Wraz z rozwojem dziecka, wprowadzaniem do diety pokarmów stałych i kontaktem ze środowiskiem skład mikrobioty staje się bardziej zróżnicowany. Około drugiego roku życia mikrobiom jelitowy stabilizuje się, a udział procentowy poszczególnych bakterii jest podobny do obserwowanego u osoby dorosłej, z dominacją *Bacteroidetes*. W tym okresie zostaje zakończone tworzenie się mikrobiomu jelitowego, który pozostaje stabilny przez dalsze życie. Pierwsze dwa lata życia dziecka to okres tzw. okna możliwości, wówczas jest możliwa modulacja mikrobiomu jelitowego [2, 3]. Jest to również czas, kiedy mikrobiom jest narażony na działanie wielu czynników indukujących dysbiozę jelitową (ryc. 1).

Ryc. 1. Czynniki wpływające na powstawanie dysbiozy jelitowej w okresie kształtowania się mikrobiomu jelitowego. Zmiany składu i aktywności mikrobioty jelitowej we wczesnej ontogenezie programują niedojrzały układ immunologiczny w kierunku proalergicznym.



Do czynników wpływających na mikrobiotę należą m.in.: wiek ciążowy, rodzaj porodu (naturalny vs cięcie cesarskie), sposób żywienia dziecka (karmienie piersią vs mieszanki i późniejsza dieta dziecka), antybiotykoterapia stosowana przez matkę w ciąży oraz dziecko we wczesnym dzieciństwie, stan zdrowia i odżywianie matki w okresie ciąży i laktacji, czynniki środowiskowe oddziałujące we wczesnym okresie życia (np. pobyt na oddziale intensywnej opieki medycznej, rodzeństwo, zwierzęta w domu, bliskość zwierząt gospodarskich, tereny zielone vs uprzemysłowione) [10]. Uważa się, że optymalny skład mikrobioty, zmniejszający ryzyko zachorowania na alergię, występuje u niemowląt matek zdrowych, nieprzyjmujących antybiotyków oraz użyciu w czasie ciąży i laktacji, u dzieci urodzonych

naturalnie, karmionych piersią, żyjących w kontakcie z naturą, zwierzętami, rówieśnikami i rodzeństwem, bez stosowania antybiotyków i zbyt-nej sterylizacji życia.

CIĘCIE CESARSKIE, MIKROBIOM I ALERGIA

Noworodek urodzony za pomocą cięcia cesarskiego jest pozbawiony kontaktu z mikrobiotą jelit i dróg rodnych matki, co skutkuje dysbiozą obserwowaną już w pierwszych godzinach i dniach życia dziecka [11]. U jednodniowych noworodków urodzonych przez cięcie cesarskie wykazano dominację mikroorganizmów kolonizujących skórę matki (a nie drogi rodne), zmniejszenie się liczby *Escherichia coli* oraz *Bacteroides fragilis*, wzrost liczebności *Clostridium difficile* i bakterii ze środowiska szpitalnego (w tym szczepów antybiotkoopornych). U trzydniowych noworodków z cięciem cesarskim pomimo karmienia piersią nadal nie obserwowano obecności bifidobakterii. Wczesna dysbioza po cięciu cesarskim utrzymuje się w dalszym życiu. W porównaniu z dziećmi urodzonymi naturalnie u dzieci z cięciem cesarskim stwierdzano obniżoną bioróżnorodność mikrobioty oraz opóźnioną i zmniejszoną liczebnie kolonizację bakteriami *Bacteroidetes* w ciągu dwóch lat po urodzeniu (dalsza obserwacja nie była prowadzona) [12]. Badania własne potwierdzają, że u noworodków niedonoszonych urodzonych przez cięcie cesarskie nie obserwowano obecności *Bacteroidetes* w jelitach w pierwszym tygodniu po urodzeniu i stan ten utrzymywał się co najmniej przez osiem tygodni [13].

Badania epidemiologiczne potwierdzają, że porody zakończone cięciem cesarskim korelują ze wzrostem zachorowalności na alergię pokarmową i astmę [14, 15]. Przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych badania kohortowe obejmujące ponad 130 tysięcy dzieci wykazały, że ryzyko zachorowania na astmę u dzieci w wieku 4,5–6 lat wzrastało ponad siedmiokrotnie [iloraz szans (odds ratio, OR) 7,77, 95% przedział ufności (confidence interval, CI) 6,26–9,65], jeśli oprócz cięcia cesarskiego występowały również inne czynniki negatywnie wpływające na mikrobiom jelitowy, takie jak antybiotykoterapia w trakcie ciąży i w okresie niemowlęcym, a także brak rodzeństwa w rodzinie [15].

POKARM KOBIECY, MIKROBIOM I ALERGIA

Mleko matki to pokarm korzystnie kształtujący rozwój mikrobiomu jelitowego. W jelitach niemowląt karmionych naturalnie dominują bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* [16]. Mikrobiota dzieci

karmionych mieszankami jest bardziej zróżnicowana [10]. Identyfikuje się u nich bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* sp. i *Bacteroides* sp. Pokarm kobiecy zawiera wyjątkowe oligosacharydy o właściwościach prebiotycznych, odporne na działanie enzymów trawiennych, a ich metabolizm w jelicie grubym selektywnie indukuje namnażanie się bifidobakterii oraz powoduje wzrost SCFA i obniżenie pH stolca [16]. W mleku kobiecym oprócz naturalnych prebiotyków są obecne również liczne bakterie o działaniu probiotycznym [17]. Bakterie te najprawdopodobniej pochodzą z mikrobioty jelitowej matki, skąd są transferowane do gruczołów mleknych za pomocą komórek dendrytycznych zlokalizowanych w przewodzie pokarmowym. Stwierdzono, że mleko kobiet po cięciu cesarskim zawiera mniejszą liczbę bifidobakterii niż mleko kobiet po poro-dach naturalnych [18]. Natomiast antybiotykoterapia w okresie ciąży i laktacji drastycznie obniża w mleku liczebność probiotycznych bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* [19].

Potwierdzono, że wyłączne karmienie piersią co najmniej przez trzy miesiące zmniejsza ryzyko zachorowania na atopowe zapalenie skóry (AZS) nawet u dzieci obciążonych genetycznie [20]. Jest to bardzo istotne, gdyż AZS to jeden z pierwszych objawów choroby alergicznej. Analiza 13 badań prospektywnych, przeprowadzona przez Hulst i wsp., wykazała, że ok. 30% dzieci z AZS zachoruje na astmę w wieku 6 lat, szczególnie dotyczy to dzieci, u których objawy AZS wystąpiły przed ukończeniem drugiego roku życia (ryzyko wzrasta wtedy trzykrotnie) [21].

Obserwacja ponad trzech tysięcy dzieci w Kanadzie (ang. Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Birth Cohort) wykazała, że w porównaniu z wyłącznym karmieniem piersią przez pierwsze trzy miesiące życia inna dieta, to jest karmienie mieszankami (OR = 2,14, 95% CI, 1,37–3,35) lub karmienie piersią i dokarmianie mieszankami (OR=1,73, 95% CI, 1,17–2,57), zwiększa ryzyko zachorowania na astmę w wieku trzech lat około dwukrotnie [22]. Badania Chu i wsp. pokazują natomiast, że karmienie naturalne przez sześć miesięcy po porodzie może obniżyć zwiększone ryzyko zachorowania na astmę u dzieci urodzonych za pomocą cięcia cesarskiego [23].

WPŁYW MIKROBIOTY JELITOWEJ NA ROZWÓJ UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO

Bakterie zasiedlające przewód pokarmowy stanowią jeden z pierwszych antygenów, z którymi noworodek spotyka się tuż po urodzeniu. Układ immunologiczny noworodka jest „naiwny” (po-

zbawiony wcześniejszego kontaktu z antygenami), a bariera jelitowa – główne miejsce „przechodzenia” potencjalnych alergenów do organizmu dziecka – jest niedojrzała [24]. Mikroorganizmy zasiedlające jelita chronią organizm przed patogenami (wykazują silne działanie przeciwbakteryjne), aktywują produkcję sekretorycznych immunoglobulin klasy A (pierwsza linia obrony) oraz indukują powstawanie połączeń międzykomórkowych, co stabilizuje barierę jelitową. Jednocześnie mikrobiota jelitowa aktywuje powstawanie licznych komórek efektorowych układu immunologicznego, takich jak makrofagi, limfocyty B, komórki NK, pomocnicze limfocyty T (Th) o profilu cytokinowym Th1 i Th2, cytotoksyczne limfocyty T oraz limfocyty Treg. Limfocyty Treg regulują odpowiedź immunologiczną i są odpowiedzialne za utrzymanie równowagi cytokinowej Th1/Th2 oraz rozwój tolerancji immunologicznej [25]. Ma to szczególne znaczenie w okresie niemowlęcym, gdyż we wczesnej ontogenezie limfocyty Th2 o proalergicznym profilu cytokinowym dominują, a zdolność do produkcji cytokin Th1 u tych dzieci jest upośledzona. Wykazano, że dysbioza obserwowana u dzieci urodzonych przez cięcie cesarskie niekorzystnie wpływa na aktywację odpowiedzi Th1, co może skutkować programowaniem odpowiedzi immunologicznej w kierunku proalergicznym reakcji zależnych od limfocytów Th2 [12].

PROBIOTYKI W PREWENCJI I LECZENIU ALERGI

Obecnie działania profilaktyczne w alergii są skierowane na indukowanie tolerancji immunologicznej przez wpływanie na programowanie mikrobiotyczne i żywieniowe. Profilaktyka pierwotna dotyczy populacji dzieci zdrowych (w okresie pre- i/lub postnatalnym), a jej celem jest zapobieganie wystąpieniu choroby alergicznej. Profilaktyka wtórna jest związana z leczeniem pierwszych objawów alergii (najczęściej AZS) w celu zahamowania rozwoju cięższych postaci, takich jak astma. W tym zakresie coraz większe znaczenie mają probiotyki [4]. Są to żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiedniej dawce mają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza.

STANOWISKO EKSPERTÓW W ZAKRESIE STOSOWANIA PROBIOTYKÓW W ALERGI

W 2015 roku opublikowano stanowisko ekspertów Światowej Organizacji Alergii (WAO, ang. World Allergy Organization) na temat stosowania probiotyków w alergii [4]. Eksperti WAO stwierdzili po analizie wyników badań z randomizacji,

że stosowanie probiotyków można rozważyć w zapobieganiu AZS, jeżeli dziecko jest zaliczone do grupy ryzyka (co najmniej jeden rodzic lub rodzeństwo chorują na alergię). Probiotyki w takiej sytuacji mogą być podawane prenatalnie kobietom w ciąży, kobietom karmiącym piersią i postnatalnie niemowlętom. W najbardziej aktualnym przeglądzie systematycznym badań oceniających efektywność probiotyków w profilaktyce AZS (28 badań opublikowanych do marca 2018 roku; łączna liczba badanych 6907) wynika, że mniejsze ryzyko AZS w porównaniu z grupą kontrolną (OR=0,67, 95% CI=0,54-0,82) występuje, jeśli probiotyki są podawane zarówno kobietom w ciąży (w ostatnim trymestrze), jak i postnatalnie niemowlętom (zwykle przez pierwsze 4–6 miesięcy) [26].

W 2020 roku po raz pierwszy grupa polskich ekspertów z dziedziny pediatrii, alergologii, gastrologii, immunologii i mikrobiologii przedstawiła swoje stanowisko dotyczące stosowania probiotyków (również prebiotyków i synbiotyków) w zapobieganiu i leczeniu chorób alergicznych [27]. Na podstawie analizy wyników badań z randomizacją lub ich metaanaliz (opublikowanych do lipca 2020 roku), w których oceniano skuteczność kliniczną probiotyków w wybranych chorobach alergicznych, stwierdzono, że probiotyki jako grupa mogą odgrywać rolę w zapobieganiu AZS oraz leczeniu AZS, alergicznego nieżytu nosa i astmy. Podkreślono, że nie wszystkie probiotyki są sobie równe, a skuteczność i bezpieczeństwo stosowania każdego probiotyku wymagają indywidualnej oceny. We wnioskach napisano, że jeśli „lekarz i/lub opiekunowie dziecka zdecydują się na podawanie probiotyków, należy wybrać preparat o udokumentowanym działaniu przynajmniej w jednym wiarygodnym metodologicznie badaniu z randomizacją”.

PROBIOTYCZNE SZCZEPY ŁOCK O DZIAŁANIU ANTYALERGICZNYM – BADANIE Z RANDOMIZACJĄ W POPULACJI POLSKIEJ

W stanowiskach ekspertów podkreśla się, że należy stosować probiotyki, które mają badania potwierdzające ich działanie [27]. Przez wiele lat uważano, że skuteczność probiotyków zależy przede wszystkim od doboru szczepu probiotycznego (efekty kliniczne probiotyków są szczepozależne i działania określonego szczepu z danego gatunku nie można przenosić na inny szczep tego samego gatunku). Okazało się jednak, że nawet ten sam szczep może mieć różne działanie w różnych populacjach, czego przykładem jest szczep GG gatunku *Lactobacillus rhamnosus*. Badania

z randomizacją pokazują, że *Lactobacillus rhamnosus* GG hamuje rozwój AZS u dzieci z krajów skandynawskich [28], natomiast w takich krajach jak Niemcy nie działa, a nawet powoduje wzrost zapaleń oskrzeli ze świstami, co w przyszłości może u tych dzieci prowadzić do rozwoju astmy [29]. Przyczyną różnic w działaniu jest to, że probiotyki wpływają na mikrobiotę jelitową, której skład zależy od położenia geograficznego, stylu życia, diety. Dlatego w doborze probiotyku istotne jest również to, aby probiotyk miał badania przeprowadzone w suplementowanej populacji.

Jedynym probiotykiem o działaniu antyalergicznym przebadanym w Polsce jest preparat zawierający mieszaninę trzech szczepów probiotycznych: *Lactobacillus rhamnosus* ŁOCK 0900, *Lactobacillus rhamnosus* ŁOCK 0908 i *Lactobacillus casei* ŁOCK 0919 [30–33]. Szczepy zostały wyizolowane z jelit zdrowych dzieci urodzonych w Polsce. Wykazano, że szczepy te przeżywają pasaż jelitowy (niskie pH i roztwór soli żółciowych), wykazują adhezję do nabłonek i wysoki antagonizm w stosunku do patogenów [30]. Wykonane badania molekularne umożliwiły poznanie genomu poszczególnych szczepów, co przyczyniło się do reklasyfikacji gatunków (*Lactocobillus casei* na *Lactobacillus rhamnosus* i *Lactobacillus paracasei* na *Lactobacillus casei*) [31].

Badania z randomizacją i grupą kontrolną, obejmujące dzieci z AZS i alergią pokarmową na białka mleka krowiego w wieku do dwóch lat, potwierdziły, że codzienne podawanie szczepów przez trzy miesiące znacząco poprawia przebieg AZS [32, 33]. W krótkiej, trzymiesięcznej obserwacji (po zakończonej interwencji) korzystny efekt kliniczny był widoczny głównie w grupie z alergią IgE-zależną [32]. Obserwowano u tych dzieci znamienne statystycznie obniżenie indeksu SCORAD (ang. score atopic dermatitis) w porównaniu z grupą kontrolną ($9,8 \pm 16,4$ vs $30,6 \pm 9,4$).

Dwuletnia obserwacja pokazała, że suplementacja szczepami ŁOCK wspomaga leczenie AZS niezależnie od rodzaju alergii. Znamienne statystycznie obniżenie SCORAD w grupie suplementowanej probiotykami w porównaniu z grupą kontrolną obserwowano zarówno w AZS-IgE zależnym, jak i IgE niezależnym. Podawanie szczepów ŁOCK korzystnie wpływało na rozwój tolerancji wobec białka mleka krowiego oraz zmniejszało liczbę dzieci z częstymi (>3 razy w roku) zapaleniami oskrzeli ze świstami [33].

MECHANIZM DZIAŁANIA SZCZEPÓW ŁOCK

W hodowlach komórek krwi obwodowej od dzieci z AZS wykazano, że mieszanina szczepów

ŁOCK hamuje proalergiczny profil cytokinowy Th2 i aktywuje produkcję Th1-zależnych cytokin oraz TGF- β (ang. transforming growth factor), czynnika odpowiedzialnego za rozwój tolerancji immunologicznej [34].

Badania na sterylnych myszach pokazały również, że kolonizacja szczepami ŁOCK wpływa na dojrzewanie bariery jelitowej głównie przez aktywację białek (zonuliny, okludyny) biorących udział w tworzeniu połączeń pomiędzy komórkami nabłonka jelitowego [35].

Opisane działanie szczepów ŁOCK może mieć duże znaczenie u dzieci z alergią pokarmową oraz ze zwiększoną przepuszczalnością bariery jelitowej. Wykazano również, że kolonizacja szczepami aktywuje produkcję sekrecyjnej IgA w jelitach, co dodatkowo wzmacnia barierę jelitową.

W eksperymentalnym modelu alergii na alergen pyłku brzozy (Bet v1) zasiedlenie szczepami powodowało zahamowanie uczulenia na Bet v1 oraz obniżenie stężenia całkowitego IgE, co wiązano z aktywacją limfocytów Treg i rozwojem tolerancji immunologicznej [35].

PODSUMOWANIE

W ostatnich dekadach w społeczeństwach wysoko rozwiniętych obserwuje się wzrost zachorowań na choroby alergiczne, które mogą być skutkiem dysbiozy jelitowej.

Mikrobiota jelitowa kształtuje się w pierwszych 1000 dniach życia, wówczas też programuje niedojrzały układ immunologiczny dziecka.

Modulacja dysbiozy przez podawanie probiotyków może wpływać na rozwój i przebieg chorób alergicznych.

Efekt działania probiotyków jest szczepozależny oraz zależy od populacji, w której jest stosowany.

Jedyny probiotyk, który ma wykonane badania z randomizacją i grupą kontrolną w populacji polskich dzieci z alergią, to preparat zawierający mieszaninę szczepów *Lactobacillus rhamnosus* ŁOCK 900, *Lactobacillus rhamnosus* ŁOCK 908 i *Lactobacillus casei* ŁOCK 919.

Szczepy ŁOCK stosowane u dzieci z alergią pokarmową korzystnie wpływają na przebieg kliniczny AZS i programują odporność w kierunku rozwoju tolerancji immunologicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Res J* 2015;2:24642.
2. Cukrowska B. Microbial and nutritional programming – the importance of the microbiome and early exposure to potential food allergens in the development of allergies. *Nutrients* 2018;10(10).

3. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25(5):428–438.
4. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C i wsp. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J* 2015;8(1):4.
5. Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ* 2017;356:j831.
6. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6(237):237ra65.
7. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* 2017;5(1):48.
8. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014;121:91–119.
9. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M i wsp. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(26):11971–11975.
10. Vandenplas Y, Carnielli VP, Ksiazyk J i wsp. Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition* 2020;78:110812.
11. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr* 2008;138(9):1796S–1800S.
12. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC i wsp. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014;63(4):559–566.
13. Zeber-Lubecka N, Kulecka M, Ambrozkiwicz F i wsp. Effect of *Saccharomyces boulardii* and mode of delivery on the early development of the gut microbial community in preterm infants. *PLoS One* 2016;11(2):e0150306.
14. Papatoma E, Triga M, Fouzas S, Dimitriou G. Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(4):419–424.
15. Wu P, Feldman AS, Rosas-Salazar C i wsp. Relative importance and additive effects of maternal and infant risk factors on childhood asthma. *PLoS One* 2016;11(3):e0151705.
16. Asakuma S, Hatakeyama E, Urashima T i wsp. Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated bifidobacteria. *J Biol Chem* 2011;286(40):34583–34592.
17. McGuire MK, McGuire MA. Got bacteria? The astounding, yet not-so-surprising, microbiome of human milk. *Curr Opin Biotechnol* 2017;44:63–68.
18. Cabrera-Rubio R, Mira-Pascual L, Mira A, Collado MC. Impact of mode of delivery on the milk microbiota composition of healthy women. *J Dev Orig Health Dis* 2016;7(1):54–60.
19. Soto A, Martín V, Jiménez E, Rodríguez JM, Fernández L. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59(1):78–88.
20. Kramer MS. Breastfeeding and allergy: the evidence. *Ann Nutr Metab* 2011;59(Suppl 1):20–26.
21. van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3):565–569.
22. Klopp A, Vehling L, Becker AB i wsp. Modes of infant feeding and the risk of childhood asthma: A Prospective Birth Cohort Study. *J Pediatr* 2017;190:192–199.e2.
23. Chu S, Chen Q, Chen Y, Bao Y, Wu M, Zhang J. Cesarean section without medical indication and risk of childhood asthma, and attenuation by breastfeeding. *PLoS One* 2017;12(9):e0184920.
24. Brugman S, Perdijk O, van Neerven RJ, Savelkoul HF. Mucosal immune development in early life: setting the stage. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2015;63(4):251–268.
25. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens: Role of IL-10 and Tregs. *J Clin Invest* 2014;124:4678–4680.
26. Li L, Han Z, Niu X i wsp. Probiotic supplementation for prevention of atopic dermatitis in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2019;20(3):367–377.
27. Szajewska H, Horwath A, Błażowski Ł i wsp. Probiotyki, prebiotyki i synbiotyki w zapobieganiu i leczeniu chorób alergicznych – stanowisko grupy ekspertów. *Standardy Med. Pediatria* 2020 (w druku).
28. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri R. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1019–1021.
29. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics* 2008;121(4):e850–856.
30. Cukrowska B, Motyl I, Kozakova H i wsp. Probiotic *Lactobacillus* strains: in vitro and in vivo studies. *Folia Microbiol* 2009;54:533–537.
31. Aleksandrak-Piekarczyk T, Koryszewska-Bagińska A, Grynberg M i wsp. Genomic and functional characterization of the unusual pLOCK 0919 plasmid harboring the spaCBA pili cluster in *Lactobacillus casei* LOCK 0919. *Genome Biol Evol* 2015 Dec 3;8(1):202–217.
32. Cukrowska B, Ceregra A, Rosiak I i wsp. Wpływ probiotycznych szczepów *Lactobacillus casei* i *paracasei* na przebieg kliniczny wyprysku atopowego u dzieci z alergią pokarmową na białka mleka krowiego. *Pediatr Współcz* 2008;10:15–18.
33. Cukrowska B, Ceregra A, Klewicka E i wsp. Probiotyczne szczepy *Lactobacillus casei* i *Lactobacillus paracasei* w leczeniu alergii pokarmowej u dzieci. *Przegl Pediatr* 2010;40:21–25.
34. Cukrowska B, Rosiak I, Klewicka E i wsp. Impact of heat-inactivated *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus paracasei* strains on cytokine responses in whole blood cell cultures of children with atopic dermatitis. *Folia Microbiol* 2010;55(3):277–280.
35. Kozakova H, Schwarzer M, Tuckova L i wsp. Colonization of germ-free mice with a mixture of three *Lactobacillus* strains enhances the integrity of gut mucosa and ameliorates allergic sensitization. *Cell Mol Immunology* 2016;13(2):251–262.