

Imunomodulační účinky probiotik v klinické praxi

MUDr. Alena Kokešová, Ph.D.

Klinika dětské chirurgie UK, 2. LF a FN Motol, Praha

Mikrobiologický ústav AV ČR, oddělení imunologie, Praha

Probiotika jsou definovaná jako živé kultury mikroorganismů, které po orálním podání příznivě ovlivňují zdraví hostitele. Pozitivně působí na vývoj a stabilitu mikroflóry a inhibují kolonizaci patogeny. Díky svému trofickému efektu na střevní epitel působí na slizniční bariéru a stimulují specifickou i nespecifickou imunitu. Pokud porozumíme způsobu, jakým slizniční imunitní systém reaguje na osídlení komenzálními bakteriemi a probiotiky, otevrou se nám možnosti, jak cílenou manipulací se složením střevní mikroflóry ovlivnit četná onemocnění dětí i dospělých.

Klíčová slova: probiotika, střevní mikroflóra, slizniční imunitní systém.

Imunomodulatory effects of probiotics in clinical praxis

Probiotics are defined as live cultures of micro-organisms administered orally and acting beneficially on the host health. They influence favourably both development and stability of the microflora, inhibit colonization by pathogens, influence the mucosal barrier by their trophic effect on intestinal epithelium and stimulate both specific and non-specific components of the immune system. Understanding the regulation of mucosal immune responses to commensal microflora and probiotics may be the key to the targeted manipulation with microflora composition and successful intervention in wide range of diseases in children and adults.

Key words: probiotics, intestinal microflora, mucosal immune system.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(3): 169–174

Každý organismus žije v neustálé interakci se svým okolím – tato interakce je pro něj životně důležitá. Nejvýznamnějším místem kontaktu mezi makroorganizmem a okolním prostředím jsou sliznice, které mají u člověka povrch kolem 300 m². Interakce makroorganismu s mikroorganismy přitom začíná už v prvních hodinách po narození (savci se rodí jako bezmikrobní). Slizniční imunitní systém zabraňuje pronikání infekčních a imunogenních složek ze sliznic do cirkulace (bariérová funkce), zajišťuje obranu proti patogenním mikroorganismům (antiinfekční úloha), nereaktivnost imunitního systému organismu vůči antigenům přítomným na sliznicích („orální nebo slizniční“ tolerance) a přispívá k udržení homeostázy (1).

Komenzální mikroflóra je integrální součástí mechanismů, které mají za úkol ochranu sliznic před patogenními mikroorganismy. V optimálním složení chrání slizniční povrchy před adherencí a množením patogenních mikroorganismů (kolonizační rezistence) a proti jejich invazi do epitelových buněk a cirkulace. Střevní mikroflóra hraje důležitou roli při obraně proti infekci přímou interakcí s patogenními bakteriemi a svým vlivem na imunitní systém. Během postnatálního období je klíčová pro vývoj lokální i systémové imunity. Později její komponenty naopak evokují opačné regulační mechanismy, které mají za úkol udržet systémovou a slizniční imunitu v rovnováze.

Bariérová funkce sliznic, vrozená imunita

V prvních minutách a hodinách po infekčním inzultu chrání hostitele vrozená imunita. Na sliznicích se vyskytují základní buňky přirozené imunity, tj. neutrofily, makrofágy, NK (natural killers, přirození zabijáci), dendritické a žírné buňky. Epitelové buňky jsou nejen hlavní součástí mechanické bariéry, ale také integrální součástí přirozené (vrozené) obranyschopnosti sliznic. Úkolem buněk přirozené imunity je rozpoznat, pohlcovat, zpracovávat a předkládat antigeny buňkám adaptivní imunity. Na základě studií z poslední doby se zdá, že výsledek slizniční imunitní odpovědi, tj. indukce její tolerance nebo stimulace, závisí na účasti různých subpopulací dendritických buněk zodpovědných za aktivaci rozdílných T buněčných subpopulací na sliznicích.

Lymfatická tkáň zažívacího traktu, slizniční tolerance

Lymfatická tkáň střeva (GALT, gut associated lymphatic tissue) je tvořena organizovanou lymfatickou tkání (Peyerovy plaky, apendix) a volnými lymfocyty. Organizovaná lymfatická tkáň je kryta epitelovou vrstvou, která obsahuje i zvláštní druh membranózních epitelových buněk (buňky „M“), které pohlcují antigeny a předávají je ze střevního lumen do prostředí folikulů. Volné lymfocyty jsou přítomné v epite-

lu na basolaterální straně enterocytů (nazývají se intraepiteliální lymfocyty, jedná se převážně o CD8+ T lymfocyty) a v lamina propria (CD4+ T lymfocyty a B lymfocyty produkující IgA, jeden z hlavních obranných faktorů humorální povahy na sliznicích). Ve spolupráci s vrozeným imunitním systémem zajišťuje GALT adaptivní imunitní odpověď.

Strava obsahuje množství antigenů, které jsou absorbovány střevní sliznicí do cirkulace v intaktní, tj. imunogenní formě. Orální podávání antigenů vede k inhibici systémové imunitní odpovědi na parenterálně podané antigeny (orální tolerance). Orální tolerance antigenů z potravy a komenzální mikroflóry se ustavuje v prvních týdnech života. Přestože vznik orální tolerance musí být ještě objasněn, předpokládá se, že mezi možné mechanismy patří delece a anergie asociovaná s vysokou dávkou antigenu a indukce aktivní suprese zprostředkované regulačními T lymfocyty. Imunitní reakce, které jsou následkem stimulace sliznic, nevedou jen k odpovědi v místě imunizace, ale i na vzdálených místech. Imunitní buňky z organizované lymfatické tkáně sliznic jsou aktivovány a migrují nejprve lymfatickou a potom krevní cestou, vrací se na slizniční povrchy a do exokrinních žláz („homing“). Migrace slizničních lymfocytů a jejich usidlování na základě adhezivních interakcí se slizničním endotelem je podkladem tzv. společného slizničního systému.

Probiotika

Důkazy o vlivu střevní mikroflóry na zdraví člověka vedly k hledání možností, jak ovlivnit v pozitivním slova smyslu její složení. Probiotika jsou definována jako živé kultury mikroorganismů, které po orálním podání pozitivně působí na zdraví hostitele. Podávané probiotické bakterie musí přežít cestu žaludkem a kolonizovat střevní sliznici alespoň po krátkou dobu. Ovšem schopnost kolonizace střeva a imunomodulace je vázána přímo na vlastnosti určitého kmene a nemůže být extrapolována na jiné kmeny stejného druhu a rodu. Nejčastěji jsou pro tento účel využívány kmeny z rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacter* a také některé nepatogenní kmeny *Escherichia coli*.

V rámci EU dosud neexistuje žádný legislativní předpis, který by upravoval uvádění potravin a potravinových doplňků s cíleně přidanými mikroorganismy na trh, a to ani v případě kojenecké a dětské výživy. V roce 2003 vypracovala pracovní skupina evropského Vědeckého výboru pro potraviny návrh přístupu k hodnocení bezpečnosti mikroorganismů používaných v potravinách. Jde o systém posuzování, který by umožnil tzv. kvalifikovaný předpoklad bezpečnosti. Mikroorganismus musí být identifikován, s jeho použitím musí být praktické zkušenosti nebo je třeba provést jeho genetickou analýzu, je nutné znát jeho biochemické charakteristiky a údaje o patogenitě a produkci toxinů. Neměl by mít získanou rezistenci na antibiotika ani nemá mít schopnost antibiotika podobná těm používaným v humánní či veterinární medicíně produkovat.

Orientaci v záplavě produktů, kde výrobce deklaruje přítomnost probiotik a jejich příznivý účinek na zdraví konzumenta, usnadňuje zejména doporučení FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization, Organizace pro potraviny a zemědělství/Světová zdravotnická organizace) o údajích, které by vždy měly být k dispozici na obalu produktu. Musí být označen rod, druh a kmen probiotického mikroorganismu, minimální množství mikroorganismů na konci doby trvanlivosti, doporučená dávka, která obsahuje množství probiotika zajišťující účinek, zdravotní tvrzení, podmínky uchovávání a kontaktní údaje, kde jsou k dispozici detailní informace o výrobcu. Pokud tyto údaje na produktu nejsou, je vždy potřeba přistupovat k tvrzení výrobce o prospěšnosti konzumace takového výrobku skepticky.

Probiotika a vrozená imunita

Existuje několik studií, které ukazují, že probiotika mohou ovlivňovat fagocytózu. Bylo

například prokázáno, že kmen *Lactobacillus acidophilus* La1 (*L. acidophilus*) zvýšil schopnost fagocytózy u leukocytů izolovaných z krve konzumentů tohoto probiotického kmene (2). Stejný efekt byl sledován i u *Bifidobacterium lactis* Bb12 (*B. lactis*) (3). Jiná studie ukázala, že mléčný produkt obsahující *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 signifikantně zvýšil u konzumentů expresi receptorů důležitých pro fagocytózu na neutrofilech (4). Pokud byla sledována exprese těchto receptorů u pacientů s alergií na bílkovinu kravského mléka, byla po konzumaci mléčných výrobků obsahujících *L. rhamnosus* GG snížena, ale u zdravých jedinců zvýšena.

Jiné studie ukazují vliv probiotik na aktivitu NK buněk. *L. rhamnosus* HN001 a *B. lactis* HN109 signifikantně zvyšují cytotoxický potenciál NK buněk, po ukončení užívání těchto probiotik tato aktivita opět klesá k výchozí hodnotě. Použití *L. casei* Shirota také zvyšovalo NK aktivitu (5). Tyto studie navíc ukazují, že probiotika zvyšují imunosurveillance NK buněk, mohly by proto hrát roli v prevenci maligních tumorů (6). Zajímavým recentním zjištěním je, že orální podávání *L. fermentum* CECT5716 způsobuje potenciální imunitní odpovědi na vakcinaci proti chřipce díky proporcionálnímu navýšení aktivovaných NK buněk (7).

Probiotika a adaptivní imunita

Četné studie u dětí se zabývají vlivem probiotik na léčbu průjmů u dětí, speciálně průjmů rotavirových. Jeden z nejvíce studovaných kmenů je v tomto případě *L. rhamnosus* GG ATCC 53103. V některých studiích se ukazuje jeho vliv na vzestup specifického IgA proti rotavirům (8). Dvě metaanalýzy potvrdily, že jeho podávání dětem s průměrným onemocněním vede ke snížení doby trvání průjmu průměrně o jeden den, pokud byl sledován přímo vliv na trvání rotavirových průjmů, jednalo se o zkrácení o dva dny, kratší bylo i období nutné hospitalizace (9).

Většina našich znalostí o tom, jak vlastně probiotika ovlivňují adaptivní imunitu, pochází z analýz profilů cytokinů, které jsou produkovány imunitními buňkami po ingesci probiotika. Probiotika totiž ovlivňují produkci cytokinů jak buňkami imunitního systému, tak enterocyty. Aktuálně je považováno za základní mechanismus tohoto působení ovlivnění diferenačního procesu Th buněk (T helpers, pomocné T buňky) Th1 či Th2 směrem. Th1 a Th2 buňky se liší cytokiny, které produkují, a na které odpovídají, a procesy, ve kterých se angažují. Th1 buňky produkují prozánětlivé cytokiny IFN γ (interferon γ), TNF α (tumor necrosis factor α) a IL-2 (interleu-

kin 2), Th2 buňky produkují IL-4, IL-5, IL-6 a IL-13. Cytokiny produkované Th1 buňkami stimulují fagocytózu a destrukci mikrobiálních patogenů, zatímco Th2 cytokiny, zejména IL-4, stimulují produkci protilátek proti extracelulárním parazitům a IL-5 stimuluje eosinofilní odpověď. Patologická Th1 odpověď je navíc zapojena do rozvoje organově specifických autoimunitních onemocnění, jako jsou například artritida, sclerosis multiplex a nespecifická střevní zánětlivá onemocnění (IBD, inflammatory bowel disease). Th2 odpověď je součástí alergické reakce.

Aktuální nárůst prevalence atopických onemocnění nemůže být vysvětlen pouze genetickými faktory nebo množstvím výskytu nových alergenů. Tento fenomén může souviset s redukcí expozicí mikroorganismům v časném věku. Vývoj střevní mikroflóry je totiž klíčovým pro ustavení normální střevní bariéry u zdravého hostitele a zdravá střevní mikroflóra působí směrem k Th1 odpovědi. Na složení střevní mikroflóry u dítěte má zásadní vliv složení mikroflóry matky dítěte. Kojenec navíc dostává v mateřském mléce protilátky a buňky namířené proti antigenům přítomným ve střevě matky (např. antigeny mikroflóry), se kterými se novorozenec také setkává v prvních dnech po narození („enteromamární osa“). Tyto skutečnosti vedly k ustavení několika studií sledujících efekt podávání probiotik matkám před porodem a dále jejich dětem v novorozeneckém, eventuálně v časném kojeneckém věku.

Skupině těhotných žen s pozitivní alergickou anamnézou byl podáván v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii probiotický suplement obsahující *L. rhamnosus* GG ATCC 53103, *L. rhamnosus* LC705, *B. breve* Bb99 a *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii* JS nejdříve přímo matkám 2 až 4 týdny před porodem a pak i jejich dětem prvních 6 měsíců života spolu s galakto-oligosacharidy (nestavitelné oligosacharidy, které podporují růst a aktivitu laktobacilů a bifidobakterií, tzv. prebiotika). Ve dvou letech věku nebyl u dětí rozdíl v kumulativním výskytu alergických onemocnění a IgE senzitivizaci mezi placebo a probiotickou skupinou, došlo ale ke snížení výskytu atopického ekzému o 34 %. Pravidelně byla sledována úspěšnost kolonizace – neúspěšněji kolonizovaly laktobacily a bifidobakterie. Střevní mikroflóra alergických a zdravých dětí se liší právě v tom, že alergické děti mají menší výskyt laktobacilů a bifidobakterií ve stolici. U rizikových dětí tedy podávání probiotik díky modulaci mikroflóry působí jako prevence vzniku atopického ekzému (10). Pokud byly tyto

děti sledovány dále až v pěti letech, nebyl již tento benefit zjištěn. Při porovnávání placebo a probiotické skupiny byl zjištěn signifikantně nižší výskyt IgE asociovaných alergických onemocnění jen u dětí porozených císařským řezem (11).

L. reuteri ATCC 55730 podávaný ve dvojité zasklepené randomizované placebem kontrolované studii 4 týdny před porodem matkám s pozitivní alergickou anamnézou a pak jejich dětem do 12 měsíců věku neměl vliv na kumulativní výskyt ekzému u dětí ve dvou letech věku v porovnání s placebo skupinou. Pokud byl samostatně hodnocen výskyt IgE asociovaného ekzému, byl výskyt ve skupině probiotické signifikantně nižší (8 % vs. 20 %) (12).

Imunomodulační účinek *L. casei* DN-114 001 byl sledován v kontrolované dvojité zasklepené studii, kdy byl podáván po dobu 4 týdnů ženám po porodu. U matek byl sledován nesignifikantní vzestup T a B lymfocytů a signifikantní vzestup počtu NK buněk v periferní krvi a pokles prozánětlivého TNFα v mléce. Byl zjištěn signifikantní pokles gastrointestinálních problémů u dětí matek z probiotické skupiny (13).

Vliv probiotik na klinické projevy alergických onemocnění byl zjišťován ve studii, kdy byl podáván *B. lactis* Bb-12 nebo *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 v extenzivně hydrolyzovaném mléce kojencům s atopickým ekzémem. Po 2 měsících podávání bylo skóre SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis, skórovací systém atopické dermatitidy) v porovnání se skupinou dětí, které dostávaly hydrolyzované mléko bez přidání probiotik, signifikantně zlepšeno (14).

L. rhamnosus GG ATCC 53103 podávaný v extenzivně hydrolyzovaném mléce dětem s atopickým ekzémem a alergií na kravské mléko po měsíci podávání signifikantně zlepšil SCORAD skóre u dětí kmených hydrolyzátem s *L. rhamnosus* GG. Došlo u nich i k signifikantnímu snížení hladiny α1-antitrypsinu a fekálního TNFα, tedy ke snížení hodnot markerů střevního zánětu (15).

Jiné kmeny se ovšem účastní ovlivnění Th1/Th2 rovnováhy směrem k Th2 – mají protizánětlivý efekt. Jsou to zejména bakteriální kmeny, podporující sekreci IL-10, cytokinu klíčového pro inhibici Th1 odpovědi. IL-10 je zároveň klíčovým cytokinem pro udržení tolerance ke komenzál-

ním střevním bakteriím. Četné studie ukazují, že probiotika snižují aktivitu střevního zánětu na zvířecích modelech IBD právě snížením produkce zánětlivých mediátorů spojených s Th1 odpovědí. Patogeneze IBD je komplexní záležitost zahrnující tři základní faktory: vrozenou vnímavost hostitele, střevní mikroflóru a slizniční střevní imunitní odpověď.

Dosud proběhlo u dospělých pacientů několik randomizovaných kontrolovaných studií, které měly za úkol ukázat vliv konkrétních probiotických kmenů na průběh IBD. Relevantní efekt byl nalezen u tří probiotických kmenů nebo směsí. Jedná se o *E. coli* Nissle 1917, VSL#3 (směs čtyř kmenů laktobacilů, tří kmenů bifidobakterií a *Streptococcus thermophilus*) a kvasinku *Sacharomyces boulardii*.

U dětí byla v letošním roce zveřejněna první placebo kontrolovaná randomizovaná studie, kdy byl preparát VSL#3 podáván dětem s ulcerózní kolitidou k udržení remise onemocnění v průběhu jednoho roku. Výsledkem byla remise onemocnění po roce podávání VSL#3 u 92,8 % pacientů a jen u 36,4 % pacientů z placebo skupiny (16).

Tabulka 1. Kmeny probiotických bakterií s ověřeným účinkem

Indikace	Bakteriální kmen	Komerční preparát	Další probiotika v přípravku	Výrobce	Věková indikace dle údaje výrobce	Množství bakterií v jednotce
Imunomodulační účinky	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	Probiotické kapky		Bio Gaia	od 1. měsíce věku	10 ⁸ CFU/5 kapek
		BioGaia žvýkáci tablety s probiotikem		Bio Gaia	od 3 let	10 ⁸ CFU/1 tbl
	<i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103	Multi-tabs immuno Kid		Ferrosan A/S	od 1. roku věku	10 ⁹ CFU/1 tbl
		Biform Kid	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb-12	Ferrosan A/S	od 3 let	10 ⁹ CFU/1 tbl
		Multi-tabs immuno Plus		Ferrosan A/S	od 11 let	10 ⁹ CFU/1 tbl
	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb-12	Biform Kid	<i>L. rhamnosus</i> GG	Ferrosan A/S	od 3 let	10 ⁹ CFU/1 tbl
		Probio-fix	<i>L. acidophilus</i> LA-5	SD Pharma	není uvedeno	4 × 10 ⁹ CFU/tbl
Dětské průjmy	<i>L. casei</i> DN-114 001	ACTIMEL		Danone		10 ¹⁰ CFU/lahvička
	<i>L. rhamnosus</i> GG ATCC 53103	Multi-tabs immuno Kid		Ferrosan A/S	od 1. roku věku	10 ⁹ CFU/1 tbl
		Biform Kid	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb-12	Ferrosan A/S	od 3 let	10 ⁹ CFU/1 tbl
Dětské koliky		Multi-tabs immuno Plus		Ferrosan A/S	od 11 let	10 ⁹ CFU/1 tbl
	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	Probiotické kapky		Bio Gaia	od 1. měsíce věku	10 ⁸ CFU/5 kapek
		BioGaia žvýkáci tablety s probiotikem		Bio Gaia	od 3 let	10 ⁸ CFU/1 tbl
Průjmy při užívání ATB	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	Probiotické kapky		Ferring	od 1. měsíce věku	10 ⁸ CFU/5 gtt
		BioGaia žvýkáci tablety s probiotikem		Bio Gaia	od 3 let	10 ⁸ CFU/1 tbl
	<i>L. casei</i> DN-114 001	ACTIMEL		Danone		10 ¹⁰ CFU/lahvička
Nespecifické střevní záněty	<i>S. boulardii</i>	Enterol		Biocodex	od 1. měsíce	10 ⁹ CFU/1 tbl
		Santax		Asche AG	od 1. měsíce	4,5 × 10 ⁹ CFU/1 tbl
	<i>E. coli</i> Nissle 1917	Mutaflor mite		Ardeypharm GmbH	od 6 let	0,5–5 × 10 ⁹ CFU/1 cps

Protizánětlivé účinky probiotik se také mohou realizovat díky jejich schopnosti suprimovat proliferaci T lymfocytů, které jsou známé jako významné kofaktory rozvoje alergických onemocnění i chronických nespecifických střevních zánětů. Taková schopnost byla sledována u *L. rhamnosus* GG, *B. lactis*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* a *Streptococcus thermophilus* (17). Aktuální studie dokonce ukázala, že T lymfocyty izolované ze sliznice pacientů s Crohnovou chorobou byly po koinkubaci s *L. casei* DN 114 001 více citlivé k apoptóze. Je možné, že *L. casei* kontroluje střevní zánět inhibicí aktivace T-buněk díky své schopnosti senzitivizovat T lymfocyty k programované buněčné smrti (18).

Závěr

Porozumění regulačním mechanismům slizniční imunitní odpovědi a jejich reakcí na komenzální mikrobiotu je zásadní pro manipulaci složení mikrobioty a úspěšnou léčebnou intervenci u širokého okruhu onemocnění.

Efekt probiotik musí být hodnocený pro každý probiotický kmen zvlášť. V tabulce 1 jsou uvedeny kmeny probiotických bakterií, u kterých byl ověřen jejich účinek v relevantní placebem kontrolované randomizované studii v dané indikaci (zdroj: International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP, www.isapp.net) a které jsou dostupné na českém trhu. Přípravky splňují doporučení EU o údajích, jež by vždy měly být o výrobku k dispozici. Aktuální seznam produktů obsahujících probiotika je k dispozici

na webových stránkách České společnosti pro probiotika a prebiotika (www.probiotika-prebiotika.cz).

Literatura

1. Tlaskalová-Hogenová H, Tučková L, Lodinová-Žádníková R, et al. Mucosal immunity: its role in defense and allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002; 128: 77–89.
2. Donnet-Hughes A, Rochat F, Serrant P, Aeschlimann JM, et al. Modulation of nonspecific mechanisms of defense by lactic acid bacteria: effective dose. *J Dairy Sci.* 1999; 82: 863–869.
3. Schiffrin EJ, Brassart D, Servin AL, et al. Immune modulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria: criteria for strain selection. *Am J Clin Nutr.* 1997; 66: 515–520.
4. Pelto L, Isolauri E, Lilius EM, et al. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin Exp Allergy.* 1998; 28: 1474–1479.
5. Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes. *J Clin Immunol.* 200; 21: 264–271.
6. Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, et al. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr Issues Mol Biol.* 2008; 10: 37–54.
7. Olivares M, Díaz-Ropero MP, Sierra S, et al. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination. *Nutrition* 2007; 23: 254–60.
8. Kaila M, Isolauri E, Soppi E, et al. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res.* 1992; 32: 141–144.
9. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, et al. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25: 871–881.
10. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 192–198.

11. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 335–341.

12. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119: 1174–1180.

13. Ortiz-Andrellucchi A, Sánchez-Villegas A, Rodríguez-Gallego C, et al. Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* DN114001 in lactating mothers and their children. *Br J Nutr.* 2008; 100: 834–845.

14. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 389–395.

15. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 179–185.

16. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 437–443.

17. Pessi T, Sütas Y, Saxelin M, et al. Antiproliferative effects of homogenates derived from five strains of candidate probiotic bacteria. *Appl Environ Microbiol.* 1999; 65: 4725–4728.

18. Carol M, Borruel N, Antolin M, et al. Modulation of apoptosis in intestinal lymphocytes by a probiotic bacteria in Crohn's disease. *J Leukoc Biol.* 2006; 79: 917–922.

Práce je podpořena VZ MZ ČR č. 00064203/6309.

MUDr. Alena Kokešová, Ph.D.

*Klinika dětské chirurgie UK, 2. LF a FN Motol
Mikrobiologický ústav AV ČR, Oddělení imunologie
V Úvalu 84, 150 00 Praha
alenakokes@yahoo.com*
