

ADRIANA NOWAK, KATARZYNA ŚLIŻEWSKA, ZDZISŁAWA LIBUDZISZ,
JERZY SOCHA

PROBIOTYKI – EFEKTY ZDROWOTNE

Streszczenie

W opracowaniu omówiono korzystne działanie probiotyków na zdrowie człowieka, a szczególnie ich rolę w ograniczaniu ryzyka chorób cywilizacyjnych, takich jak nowotwory, otyłość, alergie. Oddzielny rozdział poświęcono bezpieczeństwu stosowania (spożywania) produktów probiotycznych.

Słowa kluczowe: probiotyki, efekty zdrowotne

Wprowadzenie

Badania kliniczne świadczą o korzystnym działaniu probiotyków w schorzeniach układu pokarmowego (syndrom jelita drażliwego, zapalenie jelit, biegunki) oraz w schorzeniach alergicznych (atopowe zapalenie skóry). Najsilniejsze dowody oddziaływania probiotyków na zdrowie człowieka wskazują na zwiększenie odporności organizmu (immunomodulacja). Jednak nie wszystkie badania kliniczne wykazują jednoznacznie poprawę zdrowia człowieka po zastosowaniu probiotyków. Konieczne jest więc prowadzenie dalszych wielodzielnych badań nad pozyskiwaniem nowych szczepów probiotycznych, ich profilem genetycznym, ustaleniem dawki, bezpieczeństwem stosowania oraz badań klinicznych dokumentujących pożądane efekty zdrowotne. Badania te muszą być potwierdzone na ludziach i przez niezależne ośrodki naukowe, obejmować wystarczająco dużą grupę osób, a obserwacje powinny trwać wystarczająco długo, aby wykazać wpływ danego szczepu probiotycznego na organizm człowieka. Bieżący wgląd w działanie probiotyków w zastosowaniach klinicznych przedstawiono poniżej.

Dr A. Nowak, dr inż. K. Śliżewska, prof. dr hab. Z. Libudzisz, Instytut Technologii Fermentacji i Mikrobiologii, Wydz. Biotechnologii i Nauk o Żywności, Politechnika Łódzka, ul. Wólczańska 171/173, 90-924 Łódź, prof. dr hab. Jerzy Socha, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa

Biegunki

Biegunki ostre

Różne szczepy probiotyczne, włączając *Lb. reuteri* ATCC 55730, *Lb. rhamnosus* GG, *Lb. casei* DN-114001 i *Saccharomyces cerevisiae (boulardii)*, skracają czas trwania (o około 1 dzień) ostrych biegunek infekcyjnych u dzieci. Do tej pory opublikowano wyniki metaanaliz z kilku badań klinicznych, w których otrzymano podobne rezultaty [65]. Sugerują one, że zastosowanie probiotyków jest bezpieczne i efektywne. Dowody efektywności probiotyków w biegunkach wirusowych są bardziej przekonujące niż w leczeniu biegunek bakteryjnych i pasożytniczych. Mechanizmy działania probiotyków są cechą szczepozależną i zależną od dawki, co wykazano w przypadku niektórych szczepów z rodzaju *Lactobacillus* (m.in. *Lb. rhamnosus* GG – stężenie $2 \times 10^{10-11}$ przez 5 dni, 2 razy dziennie; *Lb. reuteri* ATCC 55730 – stężenie 10^{10-11} 1 raz dziennie przez maksymalnie 5 dni) oraz drożdży *S. cerevisiae (boulardii)* w dawce 200 mg co 8 h. W zapobieganiu biegunek u dzieci najlepsze efekty wykazują na przykład szczepy *Lb. rhamnosus* GG, *S. cerevisiae (boulardii) lyo* i *Enterococcus faecium* LAB SF68 [2, 9, 11, 12]. W wyniku metaanalizy van Niel i wsp. [64] stwierdzili, że podawanie probiotyku minimum w stężeniu 10^{10} jtk istotnie skraca czas trwania biegunki. Najlepszy efekt był obserwowany po zastosowaniu najwyższego stężenia (10^{11} jtk).

Biegunki poantybiotykowe

Najskuteczniejsze w leczeniu biegunek poantybiotykowych u dzieci oraz osób dorosłych są szczepy *Lb. rhamnosus* GG [54, 57, 63] oraz drożdże *S. cerevisiae (boulardii)* [53]. W badaniach randomizowanych Kotowskiej i wsp. [32] grupie 269 dzieci podawano doustnie *S. cerevisiae (boulardii)* w dawce 250 mg 2 razy dziennie, zgodnie ze standardami stosowania antybiotyków. U pacjentów otrzymujących drożdże probiotyczne biegunka występowała rzadziej (7,5 %) niż u dzieci z grupy placebo (23 %). Nie zaobserwowano żadnych negatywnych efektów ubocznych.

W innych badaniach stwierdzono, że *Lb. casei* DN-114001 jest równie efektywny u pacjentów hospitalizowanych z biegunką poantybiotykową, w tym wywołaną *Clostridium difficile* [24].

Biegunki po napromieniowaniu

Badania wykazały, że preparat probiotyczny VSL#3 (*Lactobacillus casei*, *Lb. plantarum*, *Lb. acidophilus*, *Lb. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* i *Streptococcus thermophilus*) jest efektywny w leczeniu biegunek po napromieniowaniu podczas leczenia choroby nowotworowej [20].

Eradykacja zakażeń *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori jest bakterią przystosowaną do bytowania w żołądku, która może powodować chorobę wrzodową oraz przewlekłe zapalenie żołądka oraz dwunastnicy. Obecność *Helicobacter pylori* w błonie śluzowej wywołuje miejscowe procesy zapalne z pobudzeniem układu odpornościowego i produkcją cytokin zapalnych takich, jak: INF- γ , IL-2, IL-8, TNF- α .

Probiotyki działają antagonistycznie w stosunku do *H. pylori*, co wykazano w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach, jednak wyniki badań *in vivo* z randomizacją na ludziach nie są jednoznaczne.

W badaniach dotyczących wpływu bakterii probiotycznych na tolerancję terapii eradykacyjnej u pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka ze współistniejącym zakażeniem *Helicobacter pylori* wykazano, że podawanie probiotyków miało istotny statystycznie wpływ na tolerancję terapii. Wiele szczepów z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* zmniejsza niekorzystne efekty antybiotykoterapii, stabilizując ekosystem jelitowy oraz polepsza zdrowie pacjentów z zakażeniem *H. pylori*. Metaanaliza 14 badań klinicznych z randomizacją sugeruje [60], że dodatkowe stosowanie probiotyków podczas antybiotykoterapii zwiększa stopień eradykacji *H. pylori*. W badaniach na 16 zainfekowanych pacjentach wykazano, że *Lb. casei* Shiota w stężeniu 2×10^{10} jtk/dzień, podawany przez 6 tygodni w mleku fermentowanym, hamował wzrost *H. pylori* (o 64 % w grupie osób po podaniu probiotyku, a o 33 % w grupie kontrolnej) [10]. Podobną zależność wykazano w badaniach z wykorzystaniem szczepów *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb12 i *Lactobacillus acidophilus* La5 [66]. Konieczne jest zawsze jednoczesne stosowanie antybiotyków. Autorzy stwierdzają, że potrzebna jest kontynuacja badań klinicznych [7].

Alergie i atopowe zapalenie skóry (AZS)

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, nawrotową dermatozą zapalną. Choroba ta charakteryzuje się występowaniem zmian skórnych (najczęściej o charakterze wyprysku i świądu) o typowej lokalizacji. Patogeneza AZS nie jest do końca poznana. Istotną rolę w zachorowaniu na AZS odgrywa ekspozycja na czynniki zewnętrzne i środowiskowe. Podstawowe znaczenie dla rozwoju tej choroby ma jednak nieprawidłowa odpowiedź układu odpornościowego, czyli reakcja na alergen (antygen zewnętrzny) [13].

Badania nad zastosowaniem probiotyków w zapobieganiu i leczeniu AZS prowadzone były przez niezależne ośrodki badawcze, m.in. przez fiński zespół pod kierunkiem Eriki Isolauri oraz zespół czeski prowadzony przez Raję Lodinową-Zadnikową. Grupa fińska podawała małym dzieciom z alergią na białka mleka krowiego hydrolizaty białkowe, zawierające szczep *Lb. rhamnosus* GG. Badanie przeprowadzono z ran-

domizacją, ale bez próby kontrolnej. Wyniki przedstawiono według skali SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis* – wskaźnik stopnia ciężkości AZS). Obniżenie indeksu SCORAD zaobserwowano w grupie przyjmującej probiotyki przez 1 miesiąc. Szczepy *Lactobacillus rhamnosus* GG lub *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb-12 podawane były w mieszankach hydrolizatów białkowych. Po dwóch miesiącach uzyskano obniżenie indeksu SCORAD w obu grupach w porównaniu z grupą kontrolną. Badania te obejmowały małą populację dzieci, ale przyczyniły się do wzrostu zainteresowania probiotykami w leczeniu AZS [25, 39].

W innych badaniach *Lactobacillus rhamnosus* GG podawano kobietom ciężarnym z wywiadem atopowym, 1 raz dziennie w dawce 10^{10} , przez 2 do 4 tygodni przed porodem. Po porodzie nadal podawano probiotyk, zarówno matce, jak i dziecku przez okres około 6 tygodni. Badanie, które przeprowadzono z randomizacją, z użyciem placebo i podwójnej próby kontrolnej, obejmowało 159 kobiet i niemowląt. Wpływ działania probiotyku na częstość wystąpienia alergii oceniono po 2 i po 4 latach. W drugim roku życia w grupie, która otrzymywała probiotyki w tym okresie życia, dwa razy rzadziej wystąpiło AZS niż u dzieci otrzymujących placebo. Z 64 dzieci otrzymujących probiotyki AZS rozpoznano u 15, co stanowiło 23 %, a z 68 otrzymujących placebo choroba wystąpiła u 31, co stanowiło 46 %. W czwartym roku życia zmniejszone występowanie AZS utrzymywało się w populacji leczonej probiotykami. AZS rozpoznano u 47 % dzieci z grupy kontrolnej, w porównaniu z 26 % dzieci z grupy otrzymującej probiotyk [27, 28].

Kopp i wsp. [31] w badaniach DBPC nie potwierdzili powyższych wyników – suplementacja dzieci szczepem *Lb. rhamnosus* GG nie zapobiegała rozwojowi AZS, które zdiagnozowano u 28 % pacjentów w grupie probiotycznej i u 27,3 % pacjentów w grupie placebo.

Suplementacja mieszaniną bakterii probiotycznych (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* i *Lactobacillus acidophilus*) w okresie prenatalnym, jak i po urodzeniu, zapobiega rozwojowi AZS u dzieci obciążonych dużym ryzykiem [29].

Cukrowska i wsp. [14] przeprowadzili badania wpływu probiotycznych szczepów *Lactobacillus casei* i *paracasei* na przebieg kliniczny wyprysku atopowego (WA) u dzieci z alergią pokarmową na białka mleka krowiego. Badania randomizowane, łącznie z grupą kontrolną objęły 60 dzieci do 12 miesiąca życia (w grupie badanej $n = 29$, w grupie kontrolnej $n = 31$). Dzieciom podawano doustnie mieszaninę 3 szczepów: *Lactobacillus casei* LOCK 0900, *Lactobacillus casei* LOCK 0908 i *Lactobacillus paracasei* LOCK 0919 w formie zliofilizowanej w dawce 10^9 bakterii/dzień (preparat Latopic), przez okres 3 miesięcy. Grupa kontrolna natomiast otrzymywała hydrolizat kazeiny, będący nośnikiem bakterii. Wykazano, że ten probiotyk korzystnie wpływał na przebieg kliniczny WA, ale tylko w grupie dzieci z rozpoznaną alergią IgE-zależną.

Tradycyjne leczenie dietą eliminacyjną skutkowało poprawą u ponad połowy badanych (grupa kontrolna), podczas gdy stosowanie probiotyków zwiększyło odsetek dzieci wykazujących poprawę do ponad 90 % [14]. Najbardziej przekonujące dowody dotyczące przeciwdziałania alergiom dotyczą więc AZS u kobiet w ciąży oraz niemowląt do 12 miesiąca życia. Konieczne są jednak dalsze badania.

Zapalenie jelita grubego (IBD)

U chorych osób z rozpoznaniem IBD w jelicie grubym towarzyszyło zmniejszenie liczby bakterii beztlenowych gram dodatnich i gram ujemnych oraz bakterii z rodzaju *Lactobacillus* w jelicie grubym. Nie zaobserwowano zmian liczby bakterii tlenowych oraz z rodziny *Enterobacteriaceae*. Nie stwierdzono także różnicy w zespole mikroorganizmów związanych ze śluzówką jelitową, w porównaniu do osób zdrowych [38].

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (colitis ulcerosa)

W badaniach na grupie 25 pacjentów wykazano, że drożdże probiotyczne *S. cerevisiae (boulardii)* u 71 % powodowały remisję choroby [22]. Podobne rezultaty otrzymano po zastosowaniu preparatu probiotycznego VSL#3, który podawany był w bardzo wysokiej dawce, bo $3,6 \times 10^{12}$ bakterii/dzień przez 6 dni. Indukował on remisję u 77 % pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [6]. Z kolei w badaniach Zocco i wsp. [67] jedna grupa pacjentów otrzymywała *Lactobacillus rhamnosus* GG w dawce $1,8 \times 10^{10}$ bakterii/dziennie jednocześnie z lekiem 5-ASA (mesalazyna) (w dawce 2,4 g/dzień). Druga grupa pacjentów otrzymywała tylko sam lek, natomiast trzecia grupa placebo. W wyniku przeprowadzonych badań nie zaobserwowano nawrotu klinicznego choroby w grupach otrzymujących probiotyk i lek oraz w grupie otrzymującej sam lek. Z kolei preparat *Escherichia coli* Nissle 1917 podawany przewlekłe chorym zapobiegał nawrotom klinicznym choroby równie skutecznie, jak lek [23]. W najnowszych badaniach wykazano, że po podaniu pacjentom preparatu VSL#3 w dawce od $4,5 \times 10^{10}$ do $1,8 \times 10^{11}$ bakterii dziennie wraz ze standardowym leczeniem, u 92,8 % pacjentów nastąpiła remisja choroby. W grupie pacjentów poddawanych standardowemu leczeniu remisja choroby następowała tylko u 36,4 % pacjentów [41]. Sood i wsp. [55] badali wpływ VSL#3 (w większej dawce, bo $3,6 \times 10^{12}$ jtk, 2 razy dziennie, przez 12 tygodni) na remisję choroby w grupie 77 pacjentów. Stwierdzili, że remisja choroby nastąpiła u 42,9 % pacjentów w grupie probiotycznej, podczas gdy w grupie placebo u 15,7 % chorych, co może wskazywać, że większa dawka probiotyku nie powoduje wzmożonego efektu leczniczego.

Wyniki przytoczonych badań nie świadczą jednak o podobnym efekcie innych szczepów probiotycznych, gdyż zawsze dana cecha jest szczepozależna.

Zapalenie błony śluzowej zbiornika jelitowego (*pouchitis*)

Przyczyna tej choroby nie jest do końca poznana, ale głównymi jej czynnikami jest przebyte wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz zachwianie równowagi w układzie mikroorganizmów jelitowych, a zwłaszcza zmniejszona liczba bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Podstawą diagnozy jest ocena objawów klinicznych, co powinno być potwierdzone biopsją. Leczenie polega na podawaniu antybiotyków, bakterii probiotycznych, 5-ASA, kortykosteroidów, leków modyfikujących układ immunologiczny [38]. Preparat VSL#3 istotnie zmniejszył ryzyko nawrotu choroby (profilaktyka wtórna), a także jej wystąpienie po raz pierwszy (profilaktyka pierwotna). W badaniach 40 pacjentów zastosowano 9-miesięczną terapię tym preparatem (w dawce 3×10^{11} bakterii, 6 g). Terapia okazała się bardzo efektywna, nawrót choroby w grupie VSL#3 występował u 15 % pacjentów, podczas gdy w grupie placebo wynosił 100 % [21]. W innych badaniach na grupie 36 pacjentów, preparat VSL#3 podawano w dawce $1,5 \times 10^{12}$ bakterii/dzień, przez 1 rok. Nawrót choroby nastąpił u 15 % pacjentów w grupie przyjmującej probiotyk, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo u 94 % [42]. Probiotyki te mogą więc być rekomendowane pacjentom o łagodnym przebiegu zapalenia zbiornika kałowego, a także w profilaktyce przeciwko remisji choroby.

Szczep probiotyczny *Lb. rhamnosus* GG (podawany w dawce 0,5 - 1×10^{10} jtk/kapsułkę, przez okres 3 miesięcy) okazał się nieefektywny w terapii pacjentów z zapaleniem błony śluzowej zbiornika jelitowego [34]. Być może mieszanina szczepów jest skuteczniejsza, zastosowana dawka probiotyku *Lb. rhamnosus* GG mogła być zbyt mała, a czas jego stosowania zbyt krótki.

Choroba Crohna

Po podaniu 40 pacjentom preparatu VSL#3 (6 g/dzień) wraz z lekiem 5-ASA (4 g/dzień) stwierdzono endoskopowy nawrót choroby u 10 % pacjentów, podczas gdy w grupie otrzymującej tylko sam lek (5-ASA, 4 g/dzień) nawrót choroby nastąpił u 40 % chorych [57, 59]. W randomizowanych badaniach Marteau i wsp. [40] z udziałem 98 pacjentów, przez 6 miesięcy stosowano liofilizowany preparat *Lactobacillus johnsonii* LA1 w dawce 2×10^9 jtk lub placebo. Endoskopowy nawrót choroby Crohna obserwowano u 49 % pacjentów z grupy probiotycznej i u 64 % z grupy placebo.

Niestety otrzymane wyniki nie są zadowalające. Brak jest jednoznacznych wyników wskazujących, że stosowanie probiotyków łagodzi lub zwiększa szansę na uzyskanie remisji choroby.

Zespół jelita drażliwego (IBS)

Probiotyki mogą wykazywać działanie terapeutyczne, mogą redukować ból i wzdęcia jelit, co wykazano po zastosowaniu szczepu *Bifidobacterium infantis* 35624

[8] oraz mieszaniny *Lb. rhamnosus* GG, *Lb. rhamnosus* LC705, *B. animalis* subsp. *lactis* Bb12 i *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* JS (każdy szczep w stężeniu 1×10^7 jtk/ cm^3 napoju probiotycznego) [26]. Francuscy naukowcy grupie 100 pacjentów z IBS przez 4 tygodnie podawali preparat probiotyczny (w dawce 1×10^{10} jtk) złożony w 29 % z *Bifidobacterium longum* LA 101, w 29 % z *Lactobacillus acidophilus* LA 102, w 29 % z *Lactobacillus lactis* LA 103 i w 13 % ze *Streptococcus thermophilus* LA 104 lub placebo [18]. Niestety, nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w porównaniu z grupą kontrolną (mierzone m.in. takie parametry, jak natężenie bólu brzucha i rytmy wypróżnień).

Poszczególne probiotyki mogą łagodzić główne objawy zespołu jelita drażliwego u pacjentów [19], ale wyniki nie zawsze są jednoznaczne, dlatego ważna jest kontynuacja badań klinicznych. Wykazano natomiast, że *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 likwidował bóle i objawy związane z kolką jelitową już po tygodniu od rozpoczęcia stosowania probiotyku, co wykazano, badając 90 niemowląt z kolką jelitową karmionych piersią [44].

Martwicze zapalenie jelit

Choroba ta dotyczy noworodków – głównie wcześniaków. Śmiertelność takich dzieci jest bardzo wysoka, wynosi około 50 %. Jedną z przyczyn tej choroby może być nieprawidłowo ukształtowany zespół mikroorganizmów jelitowych, ale mechanizm choroby nie jest do końca poznany [43]. Wykazano, że po podaniu *Lb. rhamnosus* GG grupie wcześniaków następowało zmniejszenie częstości występowania martwiczego zapalenia jelit, ale efekt nie był statystycznie istotny w porównaniu z grupą placebo [15]. Lin i wsp. [37] z kolei zaobserwowali zmniejszenie częstości występowania tej choroby oraz śmiertelności noworodków po podaniu probiotyku – preparatu Inflanor (złożonego z *Lb. acidophilus* i *B. infantis* w dawce 125 mg/kg, 2 × dziennie). Wyniki metaanaliz wydają się potwierdzać to działanie [1, 16]. Stwierdzono, że podawanie probiotyków wcześniakom urodzonym poniżej 33 tygodnia ciąży zmniejszało ryzyko występowania martwiczego zapalenia jelit i obniżało śmiertelność.

Nowotwory jelita grubego

Prowadzone są badania dotyczące zdolności szczepów probiotycznych do zapobiegania lub spowalniania procesów prowadzących do rozwoju nowotworów jelita grubego. Precyzyjny mechanizm tego działania wciąż nie jest poznany. Może to być działanie pośrednie, poprzez modyfikację składu zespołu mikroorganizmów jelitowych lub bezpośrednie, poprzez aktywację odpowiedzi immunologicznej gospodarza do antykarcinogenezy, produkcję antymutagennych i antykarcinogennych substancji, zmianę warunków fizykochemicznych w jelicie grubym lub zmianę aktywności metabolicznej mikroorganizmów jelitowych [52]. Innym mechanizmem może być reakcja

pośrednia z potencjalnymi związkami rakotwórczymi przedostającymi się do jelita grubego ze źródeł zarówno egzo-, jak i endogennych [47, 48], poprzez ich wiązanie i/lub degradację, co wykazano w warunkach *in vitro* w przypadku: fenolu i p-krezolu [46], indolu [45] oraz heterocyklicznych amin aromatycznych IQ, MeIQx i PhIP [49].

W celu stwierdzenia czy probiotyki i prebiotyki (synbiotyki) rzeczywiście wykazują właściwości przeciwnowotworowe, w 2000 r. zaczęto realizować projekt SYNCAN, finansowany przez Unię Europejską. W celu lepszego zrozumienia mechanizmów antykarcyngenogenezy, projekt ten jest wspierany badaniami *in vitro* nad pre/probiotykami oraz doświadczeniami na zwierzętach, a także badaniami klinicznymi z udziałem ochotników (pacjentów z gruczolakami). Wyniki tych doświadczeń są wysyłane do sieci BIOMARKER i poddawane analizie. Celem projektu jest potwierdzenie w badaniach ludzi wcześniejszych obserwacji o antynowotworowym działaniu synbiotyków, stwierdzanych na modelach eksperymentalnych [69]. Najnowsze rezultaty wskazują, że fruktooligosacharydy (SYN1) oraz *Lactobacillus rhamnosus* GG i *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb12 obniżają ryzyko występowania nowotworu jelita grubego, o czym świadczy zmiana biomarkerów wskazujących na rozwój tej choroby u pacjentów z nowotworem, jak i po wycięciu polipa [50]. Po spożyciu synbiotyków zaobserwowano mniejszy stopień uszkodzenia DNA, a także mniejszy stopień proliferacji kolonocytów [62].

Badania dotyczące związku diety i aktywności mikroorganizmów jelitowych z nowotworami przewodu pokarmowego (głównie jelita grubego) muszą być kontynuowane, ważne jest wykazanie na przykład w jaki sposób profil genetyczny człowieka kształtuje zespół mikroorganizmów jelitowych, u jakich osób zmiana diety mogłaby wpłynąć na indywidualny skład mikroorganizmów jelitowych, jakie metabolity o aktywności przeciwnowotworowej są produkowane i czy probiotyki mogą stymulować ich wytwarzanie, a także czy zdolność ta jest cechą indywidualną, uwarunkowaną genetycznie. Odpowiedzi na powyższe pytania pozwoliłyby opracować dietę prowadzącą do korzystnej modyfikacji składu i aktywności mikroorganizmów jelitowych.

Otyłość

Przyczyną 80 % chorób cywilizacyjnych jest nieprawidłowa masa ciała. Nadwaga i otyłość może być wynikiem specyficznego składu mikroorganizmów jelitowych. Niektóre bakterie mogą metabolizować wiele substratów docierających do jelit i uzyskiwać energię w sposób bardziej wydajny niż inne mikroorganizmy. W badaniach *in vivo* stwierdzono [3], że udział *Bacteroidetes* jest znacząco mniejszy u myszy otyłych, niż u chudych. U chudych myszy udział *Bacteroidetes* wynosił 40 %, podczas gdy u myszy otyłych tylko 20 % (na podstawie analizy sekwencji 16S w próbach kału). Z kolei myszy *germ-free* były bardzo chude aż do momentu wprowadzenia mikroorga-

nizmów jelitowych, kiedy następowało zwiększenie ich masy ciała [3]. Z kolei badania mikroorganizmów jelitowych 12 otyłych ludzi [36] wykazały, że *Bacteroidetes* i *Firmicutes* były dominujące u wszystkich ludzi, zarówno otyłych, jak i szczupłych. W czasie podawania diety względny udział bakterii typu *Bacteroidetes* wzrastał, a zmniejszał się udział bakterii typu *Firmicutes*. Wzrost liczby *Bacteroidetes* był skorelowany z procentowym ubytkiem masy ciała. W przewodzie pokarmowym ludzi otyłych zwiększony jest udział bakterii silnie fermentujących z typu *Firmicutes*, w tym prawdopodobnie bakterii z rodzaju *Clostridium*, a więc bakterii o wysokiej aktywności fermentacyjnej, co pozwala na bardziej wydajne trawienie spożytego pokarmu [51, 59].

Najnowsze badania wskazują, że po wprowadzeniu mikroorganizmów jelitowych człowieka do gnotobiotycznych samic myszy, mikroflora jest dziedziczona przez potomstwo. U myszy takich po zastosowaniu diety wysokotłuszczowej i bogatej w cukier zaobserwowano bardzo szybkie zmiany populacji mikroorganizmów jelitowych oraz szybki przyrost tkanki tłuszczowej, w porównaniu do myszy karmionych dietą niskotłuszczową. Po przeniesieniu mikroorganizmów jelitowych myszy karmionych dietą wysokotłuszczową i bogatą w cukier do myszy *germ-free*, u tych ostatnich zaobserwowano bardzo szybki przyrost tkanki tłuszczowej, mimo stosowania diety niskotłuszczowej [61]. Wykazano zatem, że otyłość może być uwarunkowana składem mikroorganizmów jelitowych, nic nie wiadomo natomiast, jakie bakterie z typu *Firmicutes* były odpowiedzialne za zaobserwowane efekty [58]. Stwierdzono, że bakterie probiotyczne mogą wspomagać leczenie otyłości. Lee i wsp. [35] badali wpływ *Lactobacillus rhamnosus* PL60 (w stężeniu 10^9 jtk, przez 8 tygodni) na otyłość myszy, będących na diecie wysokotłuszczowej (szczep ten wytwarza kwas linolenowy, który przyczynia się do redukcji tkanki tłuszczowej w organizmie). U myszy karmionych probiotykiem wykazano znaczne zmniejszenie masy. Mechanizm działania był prawdopodobnie związany z apoptozą oraz ekspresją mRNA w tkance tłuszczowej białej. Stwierdzono jednak, że *Lactobacillus rhamnosus* PL60 nie powodował zmniejszenia rozmiaru komórek tłuszczowych, ale znacznie redukował ich ilość. Ponieważ liczba komórek tłuszczowych w organizmie dorosłego człowieka jest stała, a otyłość związana jest ze zmianą rozmiaru komórek tłuszczowych, dlatego mechanizm ten nie może odnosić się do ludzi. Wyniki te jednak wskazują, że odpowiednia modulacja mikroorganizmami jelitowymi może być sposobem zapobiegania/leczenia otyłości.

Inne korzyści zdrowotne

Wykazano, że *Lactobacillus reuteri* może redukować martwiczo-wrzdziejące zapalenie dziąseł oraz hamować krwawienie z dziąseł [33].

Lactobacillus casei Shirota prawdopodobnie może znosić objawy stanu lękowego [63], a poprzez wpływ na układ nerwowy usprawniać działanie mózgu [68].

Pionierskie badania przeprowadzone na myszach w USA wykazały, że probiotyki mogą zapobiegać infekcjom pasożytniczym wywoływanym przez *Toxoplasma gondii* oraz *Cryptosporidium*. Prawdopodobnie komensalne bakterie jelitowe są odpowiedzialne za stymulację odpowiedzi immunologicznej organizmu podczas zakażenia tymi pasożytami. Ponadto poprzez adherencję do nabłonka jelitowego „dobre bakterie” wypierają pasożyty ze środowiska i w ten sposób zapobiegają ich przyleganiu i infekcjom jelit. Następnym etapem badań ma być identyfikacja, które bakterie komensalne wykazują ten korzystny efekt [4]. Z kolei pionierskie badania Kirpicha i wsp. [30] dowiodły, że preparat probiotyczny zawierający *Bifidobacterium bifidum* i *Lactobacillus plantarum* 8PA3 polepszał stan zdrowia pacjentów z alkoholowym uszkodzeniem wątroby. Po 5 dniach suplementacji probiotykami zaobserwowano wzrost ogólnej liczby *Bifidobacterium* (z 6,3 do 7,0 log jtk/g) i *Lactobacillus* (z 3,15 do 4,2 log jtk/g). Badania te wskazywały także, że choroba alkoholowa istotnie niekorzystnie zmienia zespół mikroorganizmów jelitowych. Powyższe rezultaty wymagają kontynuacji badań z randomizacją i podwójną próbą kontrolną.

Wiele badań klinicznych dowodzi skuteczności stosowania probiotyków, a rekomendowane dawki probiotyku to te, które zostały zastosowane w konkretnym eksperymencie.

Bezpieczeństwo produktów probiotycznych

Niektóre gatunki bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* są naturalną częścią zespołu mikroorganizmów jelitowych, podczas gdy inne bytują w przewodzie pokarmowym człowieka w mniejszej ilości. Tradycyjne bakterie mlekowe związane z fermentacją żywności są generalnie bezpieczne do spożywania zarówno w postaci dodatków do żywności, jak i suplementów diety, w tradycyjnie stosowanych dawkach. W wielu krajach brak jest regulacji prawnych dotyczących stosowania suplementów diety lub są one o wiele bardziej łagodne niż te, które dotyczą stosowania leków [17]. Dostępne na rynku produkty znacznie różnią się od siebie, w zależności od wytwórcy. Skuteczność oraz efekty niepożądane mogą prawdopodobnie być zależne od szczepu i produktu.

Problem bezpieczeństwa stosowania probiotyków polega głównie na wykazaniu, czy można je podawać pacjentom poważnie chorym. Stosowanie probiotyków u takich osób jest ograniczone do szczepów o udowodnionym działaniu klinicznym. Stosowanie innych szczepów może być dopuszczone tylko za zgodą niezależnej komisji etycznej. Raport FAO/WHO z 2002 r. [20] stwierdza, że ważne są wielod dziedzinowe badania nad pozyskiwaniem nowych szczepów probiotycznych, które obejmowałyby efekt patogenny, genetyczny, toksyczny, immunologiczny, gastroenterologiczny i mikrobiologiczny. Konwencjonalne metody szacowania ryzyka bezpieczeństwa nie są wystarczające.

Doustne preparaty probiotyczne **muszą być podawane wyłącznie drogą pokarmową** (doustnie) w postaci tabletek, kapsułek, bądź produktów spożywczych, ale nigdy wprost do jelita poprzez sondę tak, jak przeprowadzono to w badaniach klinicznych w 15 holenderskich ośrodkach medycznych działających przy 8 uniwersytetach. Wyniki tych badań opublikowano w czasopiśmie „Lancet” w lutym 2008 r. [5, 70]. W eksperymencie z randomizacją i podwójną próbą kontrolną badano wpływ preparatu probiotycznego u 296 pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki. Osoby te otrzymywały bezpośrednio do jelita (poprzez sondę) profilaktycznie preparat probiotyczny (152 osoby) lub placebo (144 osoby) 2 razy dziennie przez 28 dni. Zastosowany produkt probiotyczny miał nazwę Ecologic®641 i składał się z 6 szczepów: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* i *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*. Szczepy te są powszechnie stosowane do wzbogacania produktów spożywczych lub jako suplementy diety i mają status GRAS (*Generally Recognised As Safe*) [70]. Preparat podawany był w dawce 10^{10} bakterii, a więc o wiele wyższej niż trafiłaby do jelit po przejściu przez przewód pokarmowy. Stwierdzono, że powikłania infekcyjne pojawiły się u 46 pacjentów z grupy przyjmującej preparat probiotyczny i u 41 z grupy przyjmującej placebo, natomiast 24 pacjentów z grupy probiotycznej zmarło, podczas gdy z grupy placebo zmarło ich tylko 9. U tych pacjentów wystąpiło niedokrwienie jelita grubego, podczas gdy nie zaobserwowano takiego efektu u pacjentów z grupy placebo. Dlatego tak ważne jest, aby doustne produkty probiotyczne były podawane wyłącznie drogą doustną [71].

Probiotyki mogą niekiedy wykazywać efekty uboczne, a najczęstsze to nadmierne gazowanie w jelitach, wzdęcia oraz dyskomfort brzuszny, są one jednak sporadyczne i bardzo łagodne. Bardzo rzadko mogą powodować infekcje, ale tylko u osób z uszkodzoną śluzówką nabłonka jelitowego. Większym problemem jest występowanie reakcji alergicznych zarówno na sam probiotyk, jak i inne składniki preparatu, żywności lub suplementu.

Europejski Urząd Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) 2 października 2009 r. ogłosił najnowsze poprawki odnośnie wymagań zdrowotnych (*health claims*) dla produktów probiotycznych, z których wynika, że bakterie probiotyczne powinny być genetycznie scharakteryzowane na poziomie szczepu (typowanie genetyczne), z zastosowaniem ogólnie przyjętych międzynarodowych metod genetyki molekularnej (np.: PCR z DGGE lub tRFLP, qPCR, rtPCR, FISH, hybrydyzacja „dot-blot”, sekwencjonowanie genów 16S rRNA, *fingerprinting*). Szczepy te powinny być nazwane zgodnie z Międzynarodowym Kodeksem Nomenklatury, powinny być przechowywane w Międzynarodowej Kolekcji Czystych Kultur i oznaczone specjalnym kodem, ułatwiającym kontrolę [71]. Probiotyk w postaci produktu farmaceutycznego musi spełniać nie tylko

wymogi FAO/WHO, ale także wszystkie międzynarodowe warunki instytucji nadzorujących oraz dyrektywy Unii Europejskiej.

Na rynku pojawia się coraz więcej doustnych preparatów probiotycznych, ale tylko nieliczne z nich mają w pełni udokumentowane efekty bioterapeutyczne. Na etykiecie znajduje się często mylna dla konsumenta informacja dotycząca jego przeznaczenia zdrowotnego. Ponadto produkty te nie mają odpowiednio sklasyfikowanych co do gatunku oraz szczepu mikroorganizmów, z prawidłowo podaną nomenklaturą. Brak jest często również podania zalecanej dawki indukującej w organizmie korzystne reakcje.

Przyszłość probiotyków

W koncepcji probiozy wiele jeszcze pytań pozostaje bez odpowiedzi. Nie wiadomo jaki ekosystem jelitowy jest korzystny dla ludzi, w tym jaki dla noworodka, dziecka, człowieka dorosłego czy starego. Jakie jest dopuszczalne zróżnicowanie rodzajowe/gatunkowe mikroflory, które nie powodowałyby jeszcze zakłóceń funkcjonowania jelit, jakie gatunki w obrębie występujących rodzajów są korzystne, czy różnorodność (zmiennność) gatunkowa jest pożądana dla człowieka? Nie ma również pełnej odpowiedzi na pytanie, jakie jest miejsce różnych szczepów probiotycznych w ekosystemie jelitowym, jak trwale kolonizują przewód pokarmowy, czy są zgodne z „własnymi” gatunkami bakterii mlekowych w jelitach. Czy interakcje (komunikacja) między autochtonicznymi bakteriami jelitowymi a szczepami probiotycznymi są indywidualne dla poszczególnych ludzi, czy obowiązują tu generalne zasady. Czy nie zawsze jednoznaczne wyniki badań nad wpływem probiotyków na organizm człowieka są związane z indywidualnym (specyficznym dla danego człowieka) ekosystemem.

Należy pamiętać, że probiotyki, zarówno w produktach spożywczych, jak i w postaci preparatów farmaceutycznych nie są lekami (brak regulacji *Food and Drug Administration*). To, w jaki sposób działają, może zależeć od szczepu, a także komponentów użytych do produkcji danego preparatu probiotycznego.

Dalsze badania nad probiotykami powinny wykazać, czy mogą być one stosowane w profilaktyce różnych chorób, jak długo mogą być stosowane, czy jest możliwe ich przedawkowanie lub zastosowanie w nieprawidłowy sposób. Poza tym badania muszą wskazać, które szczepy probiotyczne zapobiegają określonym schorzeniom. Korzystne działanie probiotyków na zdrowie człowieka musi być potwierdzone badaniami klinicznymi ludźmi. Nieliczne szczepy probiotyczne zostały poddane ocenie w prawidłowo zaplanowanych badaniach klinicznych, dlatego istnieje potrzeba ich kontynuacji (z randomizacją i podwójną próbą kontrolną), ponadto powinny być wzięte pod uwagę takie czynniki, jak standaryzacja warunków przeprowadzanego eksperymentu, indywidualny wzór zespołu mikroorganizmów każdego człowieka, ustalenie optymalnej dawki probiotyku, wydłużony czas badań oraz większe grupy badawcze.

Podsumowanie

Wykorzystywanie wiedzy na temat zespołu mikrobiocenozy przewodu pokarmowego i korzystnego działania bakterii probiotycznych nabiera coraz większego znaczenia w uprzemysłowionym świecie wobec szerzących się tzw. chorób cywilizacyjnych i starzenia się społeczeństwa. Spożywanie coraz większej ilości żywności wstępnie przygotowanej (tzw. *fast food*), zawierającej często zbyt dużo tłuszczu, a za mało warzyw, jest również czynnikiem, który niekorzystnie modyfikuje skład mikroorganizmów jelitowych człowieka. Nie ma w tej chwili już wątpliwości, że zespół mikroorganizmów jelitowych i ich pożądana modyfikacja z wykorzystaniem preparatów i produktów probiotycznych może chronić przed schorzeniami jelitowymi oraz wpływać na ogólną poprawę zdrowia ludzi.

Literatura

- [1] Alfaleh K., Bassler D.: Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008, **23**, CD005496.
- [2] Arvola T., Laiho K., Torkkeli S., Mykka'nen H., Salminen S., Maunula L., Isolauri E.: Prophylactic *Lactobacillus GG* Reduces Antibiotic-Associated Diarrhea in Children With Respiratory Infections: A Randomized Study. *Pediatrics*, 1997, **104**, 1-4.
- [3] Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., Semenkovich C.F., Gordon J.I.: The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *PNAS*, 2004, **101**, 15718-15723.
- [4] Benson A., Pifer R., Behrendt C.L., Hooper L.V., Yarovinsky F.: Gut Commensal Bacteria Direct a Protective Immune Response against *Toxoplasma gondii*. *Cell Host Microbe*, 2009, 187-196.
- [5] Besselink M.G.H., van Santvoort H.C., Buskens E., Boermeester M.A., van Goor H., Timmerman H.M., Nieuwenhuijs V.B., Bollen T.L., van Ramshorst B., Witteman B.J., Rosman C., Ploeg R.J., Brink M.A., Schaapherder A.F., Dejong C.H., Wahab P.J., van Laarhoven C.J., van der Harst E., van Eijck C.H., Cuesta M.A., Akkermans L.M., Gooszen H.G.: Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2008, **371**, 651-659.
- [6] Bibiloni R., Fedorak R.N., Tannock G.W., Madsen K.L., Gionchetti P., Campieri M., De Simone C., Sartor R.B.: VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005, **100**, 1539-1546.
- [7] Boonyaritichai S., Kuwabara K., Nagano J., Kobayashi K., Koga Y.: Long-term administration of probiotics to asymptomatic pre-school children for either the eradication or the prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 2009, **14** (3), 202-207.
- [8] Brenner D.M., Chey W.D.: *Bifidobacterium infantis* 35624: a novel probiotic for the treatment of irritable bowel syndrome. *Rev. Gastroenterol. Disord.*, 2009, **9** (1), 7-15.
- [9] Canani R.B., Cirillo P., Terrin G., Cesarano L., Spagnuolo M.I., de Vincenzo A., Albano F., Passariello A., de Marco G., Manguso F., Guarino A.: Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomized clinical trial of five different preparations. *Br. Med. J.*, 2007, doi:10.1136/bmj.39272.581736.55.

- [10] Cats A., Kuipers E.J., Bosschaert M.A., Pot R.G., Vandenbroucke-Grauls C.M., Kusters J.G.: Effect of frequent consumption of *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects. *Alimen. Pharm. Ther.*, 2003, **17**, 429-435.
- [11] Chmielewska A., Ruszczyński M., Szajewska H.: Ocena skuteczności *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci: metaanaliza badań z randomizacją. *Ped. Współ. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka*, 2008, **10**, 32-36.
- [12] Cremonini F., Di Caro S., Nista E.C., Bartolozzi F., Capelli G., Gasbarrini G., Gasbarrini A.: Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2002, **16**, 1461-1467.
- [13] Cukrowska B., Ceregra A., Rosiak I.: Probiotyki w profilaktyce i leczeniu atopowego zapalenia skóry. *Zakażenia*, 2006, **2**, 58-61.
- [14] Cukrowska B., Ceregra A., Rosiak I., Klewicka E., Śliżewska K., Motyl I., Libudzisz Z.: Wpływ probiotycznych szczepów *Lactobacillus casei* i *paracasei* na przebieg kliniczny wyprysku atopowego u dzieci z alergią pokarmową na białka mleka krowiego. *Ped. Współ. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka*, 2008, **10**, 15-18.
- [15] Dani C., Biadaioli R., Bertini G., Martelli E., Rubartelli F.: Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol. Neonate*, 2002, **82**, 103-108.
- [16] Deshpande G., Rao S., Patole S.: Probiotics prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet*, 2007, **369**, 1614-1620.
- [17] Donohue D.C., Salminen S.: Safety of probiotic bacteria. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 1996, **5**, 25-28.
- [18] Drouault-Holowacz S., Bieuvelet S., Burckel A., Cazaubiel M., Dray X., Marteau P.: A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2008, **32**, 147-152.
- [19] Fan Y.J., Chen S.J., Yu Y.C., Si J.M., Liu B.: A probiotic treatment containing *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and *Enterococcus* improves IBS symptoms in an open label trial. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.*, 2006, **7** (12), 987-991.
- [20] FAO: Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, Londyn Ontario, Kanada, 30.04. – 1.05. 2002, (http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf).
- [21] Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A.: Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterol.*, 2000, **119**, 305-309.
- [22] Guslandi M., Giollo P., Testoni P.A.: A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003, **15**, 697-698.
- [23] Henker J., Müller S., Laass M.W., Schreiner A., Schulze J.: Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. *Z. Gastroenterol.*, 2008, **46** (9), 874-875.
- [24] Hickson M., D'Souza A.L., Muthu N., Rogers T.R., Want S., Rajkumar C., Bulpitt C.J.: Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomized double blind placebo controlled trial. *Br. Med. J.*, 2007, **335** (7610), 80.
- [25] Isolauri E., Arvola T., Sutas Y., Moilanen E., Salminen S.: Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy*, 2000, **30**, 1604-1610.
- [26] Kajander K., Myllyluoma E., Rajilić-Stojanović M., Kyrönpalo S., Rasmussen M., Järvenpää S., Zoetendal E.G., de Vos W.M., Vapaatalo H., Korpela R.: Clinical trial: multi-species probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2008, **27**, 48-57.

- [27] Kaliomaki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P., Isolauri E.: Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo – controlled trial. *Lancet*, 2001, **357**, 1076-1079.
- [28] Kaliomaki M., Salminen S., Poussa T., Arvilommi H., Isolauri E.: Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of randomized placebo – controlled trial. *Lancet*, 2003, **361**, 1869-1871.
- [29] Kim J.Y., Kwon J.H., Ahn S.H., Lee S.I., Han Y.S., Choi Y.O., Lee S.Y., Ahn K.M., Ji G.E.: Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2009, doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00958.
- [30] Kirpich I.A., Solovieva N.V., Leikhter S.N., Shidakova N.A., Lebedeva O.V. Sidorov P.I., Bazhukova T.A., Soloviev A.G., Barve S.S., McClain C.J., Cave M.: Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. *Alcohol*, 2008, **42**, 675-682.
- [31] Kopp M.V., 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.
- [32] Kotowska M., Albrecht P., Szajewska H.: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005, **21**, 583-590.
- [33] Krasse P., Carlsson B., Dahl C., Paulsson A., Nilsson A., Sinkiewicz G.: Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotics *Lactobacillus reuteri*. *Swed. Dent. J.*, 2006, **30**, 55-60.
- [34] Kuisma J., Mentula S., Jarvinen H., Kahri A., Saxelin M., Farkkila M.: Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment. Pharm. Ther.*, 2003, **17**, 509-515.
- [35] Lee H.Y., Park J.H., Seok S.H. Baek M.W., Kim D.J., Lee K.E., Paek K.S., Lee Y., Park J.H.: Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60 produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006, **1761**, 736-744.
- [36] Ley R.E., Tumbaugh P., Klein S., Gordon J.I.: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006, **444**, 1022-1023.
- [37] Lin H.C., Su B.H., Chen A.C., Lin T.W., Tsai C.H., Yeh T.F. Oh W.: Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 2005, **115**, 1-4.
- [38] Mach T.: Clinical usefulness of probiotics in inflammatory bowel diseases. *J. Physiol. Pharm.*, 2006, **57** (9S), 23-33.
- [39] Majamaa H., Isolauri E.: Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, **99**, 179-185.
- [40] Marteau P., Lemann M., Seksik P. Laharie D., Colombel J.F., Bouhnik Y., Cadiot G., Soulé J.C., Bourreille A., Metman E., Lerebours E., Carbonnel F., Dupas J.L., Veyrac M., Coffin B., Moreau J., Abitbol V., Blum-Sperisen S., Mary J.Y.: Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled GETAID trial. *Gut*, 2006, **55**, 842-847.
- [41] Miele E., Pascarella F., Gianetti E., Quagelietta L., Baldassano R.N., Staiano A.: 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.
- [42] Mimura T., Rizzello F., Helwig U. Poggioli G., Schreiber S., Talbot I.C., Nicholls R.J., Gionchetti P., Campieri M., Kamm M.A.: Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*, 2004, **53**, 108-114.

- [43] Mshvildadze M., Neu J.: Probiotics and prevention of necrotizing enterocolitis. *Early Hum. Dev.*, 2009, doi:10.1016/j.earlhumdev.2009.08.021.
- [44] Niv E., Naftali T., Hallak R., Vaisman N.: The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome—a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Clin. Nutr.*, 2005, **24** (6), 925-931.
- [45] Nowak A., Arabski M., Libudzisz Z.: Ability of intestinal Lactic Acid Bacteria to bind or/and metabolise indole. *Food Technol. Biotechnol.*, 2008, **46** (3), 299-304.
- [46] Nowak A., Libudzisz Z.: Ability of intestinal lactic bacteria to bind or/and metabolise phenol and p-cresol. *Annals Microbiol.*, 2007, **57** (3), 329-335.
- [47] Nowak A., Libudzisz Z.: Karcynogeny w przewodzie pokarmowym człowieka. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2008, **4** (59), 5-21.
- [48] Nowak A., Libudzisz Z.: Karcynogenna aktywność mikroorganizmów jelitowych. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2008, **6** (61), 25-39.
- [49] Nowak A., Libudzisz Z.: Ability of probiotic *Lactobacillus casei* DN 114001 to bind or/and metabolise heterocyclic aromatic amines (HCA) *in vitro*. *Eur. J. Nutr.*, 2009, **48** (7), 419-427.
- [50] Rafter J., Bennett M., Caderni G., Clune I., Hughes R., Karlsson P.C., Klinder A., O’Riordan M., O’Sullivan G., Pool-Zobel B., Rechkemmer G., Roller M., Rowland I.R. Salvadori M., Thijs H., Van Loo J., Watzl B., Collins J.K.: Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J. Clin. Nutr.*, 2007, **85** (2), 488-496.
- [51] Raoult D.: Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2008, **27**, 631-634.
- [52] Rowland I.R.: The role of the gastrointestinal microbiota in colorectal cancer. *Curr. Pharm. Des.*, 2009, **15**, 1524-1527.
- [53] Salazar-Lindo E., Miranda-Langschwager P., Campos-Sanchez M., Chea-Woo E., Sack R.B.: *Lactobacillus casei* strain GG in the treatment of infants with acute watery diarrhea: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *BMC Pediatr.*, 2004, **4**, 18, doi:10.1186/1471-2431-4-18.
- [54] Sazawal S., Hiremath G., Dhingra U., Malik P., Deb S., Black R.E.: Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect. Dis.*, 2006, **6**, 374–82.
- [55] Sood A., Midha V., Makharia G.K., Ahuja V., Singal D., Goswami P., Tandon R.K.: The Probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, doi:10.1016/j.cgh.2009.07.016.
- [56] Szajewska H., Mrukowicz J.Z.: Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: A systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.*, 2001, **33**, S17-S25.
- [57] Szajewska H., Skórka A., Ruszczyński M., Gieruszczak-Białek D.: Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, **25**, 871–881.
- [58] Tennyson C.A., Friedman G.: Microecology, obesity and probiotics. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2008, **15** (5), 422-427.
- [59] Tilg H., Moschen A.R., Kaser A.: Obesity and the microbiota. *Gastroenterol.*, 2009, **136**, 1476-1483.
- [60] Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., Zhang C.X., Xiao S.D.: Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2007, **25**, 155–168.
- [61] Turnbaugh P.J., Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Gordon J.I., Knight R.: The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Science Translational Med.*, 2009, **1**, doi: 10.1126/scitranslmed.3000322
- [62] van Loo J., Clune Y., Bennett M., Collins J.K.: The SYNCAN project: goals, set-up, first results and settings of the human intervention study. *Br. J. Nutr.*, 2005, **93** (1S), S91-98.

- [63] Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L., Hanner T.L., Lupo J.V., Young R.J.: *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children J. Pediatr., 1999, **135 (5)**, 564-568.
- [64] van Niel C.W., Feudtner C., Garrison M.M., Christakis D.A.: A *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: Meta-analysis. Pediatrics, 2002, **109**, 678-684.
- [65] Vasiljevic T., Shah N.P.: Probiotics – from Metchnikoff to bioactives. Int. Dairy J., 2008, **18**, 714-728.
- [66] Wang K.Y., Li S.N., Liu C.S., Perng D.S., Su Y.C., Wu D.C. Jan C.M., Lai C.H., Wang T.N., Wang W.M.: Effects of ingesting *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*-containing yoghurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*. Am. J. Clin. Nutr., 2004, **80**, 737-741.
- [67] Zocco M.A., Zireli Dal Verme L., Armuzzi A.: Comparison of *Lactobacillus* GG and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gastroenterol., 2003, **124 (1S)**, A201.
- [68] Probiotics may ease anxiety: Pilot study - <http://www.nutraingredients.com>
- [69] Synbiotics and Cancer Prevention Projects <http://www.syncan.be>
- [70] ISAPP response to Utrecht warning about probiotics - <http://www.isapp.net>
- [71] Nutrition and Health claims - <http://www.efsa.europa.eu/en/faqs/faqnutrition.htm>

PROBIOTICS – HEALTH EFFECTS

S u m m a r y

Beneficial effects of probiotics on human health were discussed in this paper, and, in particular, their role in reducing risks of civilization diseases, such as: tumours, obesity, allergies. A separate chapter was devoted to the safety aspects of using (consuming) probiotic products.

Key words: probiotics, health effects ☒