

Mikroorganizmy – nasi mali przyjaciele, czyli wybrane dane o hipotezie higieny

Microbes – our small friends – selected data on the hygiene hypothesis

AGATA MĘKAŁ, BEATA TOKARZ-DEPTUŁA, WIESŁAW DEPTUŁA

Katedra Mikrobiologii i Immunologii, Wydział Nauk Przyrodniczych, Uniwersytet Szczeciński, Szczecin

Choroby infekcyjne nadal stanowią zagrożenie w krajach rozwijających się, pomimo rozwoju medycyny oraz poprawy warunków życia. W krajach, gdzie standard życia jest wyższy, obserwuje się spadek zachorowań na różne infekcje, jednak w regionach tych notuje się z kolei znaczne zwiększenie ryzyka wystąpienia chorób alergicznych i atopowych, a także przewlekłych chorób zapalnych oraz chorób autoimmunologicznych. W celu wyjaśnienia tego „zjawiska” sformułowano tzw. hipotezę higieny, która zakłada, że kontakt organizmu z drobnoustrojami korzystnie wpływa na funkcjonowanie układu odpornościowego (UO), co jest niezbędne dla utrzymania zdrowia, natomiast „nadmierna czystość” prowadzi do rozwoju wielu schorzeń, nie tylko alergicznych, jak początkowo twierdzono. Stwierdzono również, że niektóre mikroorganizmy, potencjalnie uznawane za chorobotwórcze, mogą pełnić istotną rolę w utrzymaniu homeostazy UO oraz chronić przed różnymi chorobami.

Słowa kluczowe: hipoteza higieny, układ odpornościowy, flora fizjologiczna

Infectious diseases still constitute a threat in developing countries despite the development of medicine and better life conditions. In countries where life standard is higher, we can observe a decline of infectious diseases incidence rate, but also a significantly increasing risk of allergies, atopies, chronic inflammations and autoimmune diseases. In order to explain this “phenomenon” the hygiene hypothesis was formulated. It relies on the assumption that the presence of microorganisms is essential for correct functioning of the immune system, which is vital for maintenance of health, and “excessive cleanness” can lead to the development of many disorders. It was indicated that some microorganisms, potentially pathogenic, can play an important role in maintenance of the immune system homeostasis and have a protective effect against the development of different diseases.

Key words: hygiene hypothesis, immune system, commensal flora

© Probi Hig Epidemiol 2011, 92(3): 377-381

www.phie.pl

Nadesłano: 30.05.2011

Zakwalifikowano do druku: 01.07.2011

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. Wiesław Deptuła
Katedra Mikrobiologii i Immunologii
Wydział Nauk Przyrodniczych Uniwersytet Szczeciński
ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin
tel. 91 444 16 05, e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl

Wykaz skrótów

UO – układ odpornościowy
IFN – interferon
PRR – pattern recognition receptors
TLR – Toll – like receptors
TNF α – tumor necrosis factor α
HSV-2 – Herpes Simplex Virus – 2
STI – sexually transmitted infections
SFB – segmented filamentous bacteria
TGF β – tumor growth factor β

Pomimo rozwoju medycyny oraz poprawy warunków życia w krajach rozwijających się, choroby infekcyjne, takie jak gruźlica, zapalenie wątroby czy zapalenie płuc, nadal stanowią poważne zagrożenie w tych regionach. W krajach, gdzie standard życia jest wyższy, obserwuje się z kolei spadek zachorowań na różne infekcje, jednak notuje się tu znaczne

zwiększenie ryzyka wystąpienia chorób alergicznych i atopowych, a także przewlekłych chorób zapalnych oraz chorób autoimmunologicznych [1,2]. W celu wyjaśnienia tego „zjawiska” sformułowano tzw. hipotezę higieny [2-4], według której obecnie mamy do czynienia ze „sterylizacją” naszego otoczenia, co jest wynikiem poprawy warunków życia i wyższych standardów higieny [3]. Dlatego też przyjmuje się, że interakcje z mikroorganizmami, czyli bakteriami, wirusami i pasożytami, korzystnie wpływają na funkcjonowanie układu odpornościowego (UO), co jest niezbędne dla utrzymania zdrowia, natomiast „nadmierna czystość” prowadzi do rozwoju wielu schorzeń, nie tylko alergicznych, jak początkowo twierdzono [3].

Hipotezę higieny starano się wyjaśniać głównie przy użyciu kryteriów epidemiologicznych, jednak dopiero badania immunologiczne, oparte m.in. na

analizie subpopulacji limfocytów Th1 i Th2, w znaczący sposób przyczyniły się do zrozumienia tego zjawiska [4-6]. Początkowo uważano, że rozwój chorób alergicznych związany jest z zaburzeniem równowagi pomiędzy limfocytami Th1 i Th2. Sugerowano, że zmniejszona ekspozycja na antygeny wywołujące odpowiedź komórek Th1, tj. na bakterie i wirusy, prowadzi do nasilonego rozwoju odpowiedzi komórek Th2, a tym samym do zwiększenia występowania chorób związanych z odpowiedzią tych ostatnich komórek, takich jak alergię [4,6]. Koncepcja ta została nieco zrekonstruowana, gdyż wykazano, że wysokie stężenie takich cytokin, jak IL-12 i IFN γ – produkowanych przez limfocyty Th1 – zarejestrowano u osób z atopowym zapaleniem skóry i astmą [7]. Rook i wsp. [8] sformułowali hipotezę „starych przyjaciół”, która z kolei wykazywała istotną rolę limfocytów T regulatorowych (Treg). Autorzy uważali, że człowiek w ciągu swojej ewolucyjnej historii nieustannie był narażony na kontakt ze stosunkowo nieszkodliwymi drobnoustrojami – tzw. starymi przyjaciółmi, dzięki czemu jego układ odpornościowy „nauczył się” je z czasem tolerować i rozpoznawać jako nieszkodliwe [3,6,8]. Dowiedziono, że „starzy przyjaciele” stymulują ekspresję receptorów rozpoznających wzorce PRR (*pattern recognition receptors*), np. receptorów TLR na powierzchni komórek UO, w tym na niedojrzałych komórkach dendrytycznych (DC), które następnie dojrzewają i stymulują komórki Treg [3,6]. Komórki Treg (T_{R1} , nT_{Reg} , iT_{Reg} , iT_{R35}) odpowiedzialne są za modulowanie reakcji odpornościowych, w tym zapalnych, a także kontrolowanie funkcjonowania UO poprzez aktywną supresję [9-12]. Dlatego też przyjęto, że „nadmierna” higiena powoduje redukcję liczby „starych przyjaciół – zarazków”, co zmniejsza stymulację m.in. limfocytów T regulatorowych, choć także pomocniczych, prowadząc do zaburzenia homeostazy UO i w konsekwencji do wzrostu częstości występowania chorób związanych ze zmianami w regulacji immunologicznej, leżących u podstawy chorób autoimmunologicznych i alergicznych [1,3,6]. Przykładem tych ostatnich komórek UO niech będą nowo odkryte naturalne limfocyty T_{H2} (nT_{H2}), które produkują IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, oraz biorą udział w przebiegu i regulacji procesów alergicznych oraz w obronie organizmu w trakcie inwazji różnymi zarazkami i pasożytami [11,12].

W kontekście tych faktów zainteresowanie wpływem drobnoustrojów na zdrowie ludzi i występowanie u nich chorób, systematycznie wzrasta [2,13-33]. W obrębie tych zagadnień wiele badań poświęcono bakteriom, które stanowią fizjologiczną florę człowieka, kolonizując m.in. powierzchnię skóry oraz błony śluzowe układu pokarmowego, oddechowego i moczowo-płciowego [18-20,30]. Mikroorgani-

zmy te tworzą swoiste ekosystemy o bardzo dużej różnorodności, przyczyniając się do prawidłowego rozwoju i reaktywności UO [18-20,30]. Wykazano, że spośród mikroflory zasiedlającej skórę korzystny wpływ na zdrowie gospodarza wywierają takie bakterie, jak *Staphylococcus (St.) epidermitis*, *S. aureus*, *Corynebacterium (C.) jeikeium*, *Propionibacterium (P.) acnes*, i *Pseudomonas (P.) aeruginosa* [31]. Przykładowo *St. epidermitis*, stanowiący ponad 90% składu flory bakteryjnej skóry człowieka, pozytywnie oddziałuje na odpowiedź immunologiczną keratynocytów, poprzez ścieżki sygnałne związane z receptorami TLR, dzięki czemu komórki te mogą efektywniej reagować na wnikające patogeny [18,31]. Niektóre szczepy *St. epidermitis* i *St. aureus*, a także *P. acnes* wykazują zdolność do syntezy przeciwdrobnoustrojowych peptydów [32], w tym bakteriocyn [31,32]. *St. epidermitis* produkuje lantynbiotyki – bakteriocyny, zawierające lantoninę, do których należą epidermina, epilancina K7 i epilancina 15X, *St. aureus* – staphylokokocynę 462, natomiast *P. acnes* – m.in. propionicyny PLG-1, SM1, SM2 [31]. *P. aeruginosa* z kolei wytwarza peptyd o aktywności przeciwdrobnoustrojowej zwany PsVP-10 skierowany przeciwko *Streptococcus mutans* i *Streptococcus sobrinus* oraz posiada zdolność hamowania wzrostu grzybów z rodzaju *Candida*, *Saccharomyces* i *Aspergillus* [31]. Ponadto *C. jeikeium* wytwarza dysmutazę nadtlenkową, dzięki czemu może neutralizować rodniki tlenkowe, a także chronić organizm gospodarza przed uszkodzeniem naskórka [31]. Drobnoustroje mikroflory przewodu pokarmowego, w tym m.in. *Propionibacterium shermani*, stanowiące liczniejszą grupę komensali niż na powierzchni skóry, wzmagają odporność i chronią przed rozwojem bakterii potencjalnie chorobotwórczych, jak również biorą udział w produkcji witamin z grupy B [18]. Dowiedziono, że mikroflora jelitowa, dzięki nasilonej syntezie cytokin prozapalnych (IL-6, IFN α , TNF α), zwiększa właściwości fagocytarne granulocytów i makrofagów oraz przyczynia się do wzrostu ekspresji wielu receptorów na powierzchni komórek UO [18]. Spośród tych bakterii na szczególną uwagę zasługuje *Bacteroides (B.) fragilis*, która to bakteria może chronić makroorganizm przed chorobami zapalnymi wywołanymi m.in. przez *Helicobacter (H.) hepaticus*. Jest to możliwe dzięki obecności w błonie zewnętrznej tych bakterii lipopolisacharydu (LPS), który posiada właściwości immunomodulacyjne, powodując przywrócenie równowagi subpopulacji limfocytów Th oraz aktywację organogenezy limfoidalnej [18,20,22]. *B. fragilis* przyczynia się także do zwiększenia lokalnej produkcji IL-10 przez komórki T CD4⁺ i hamowania oddziaływania na proces zapalny np. w czasie zapalenia jelita grubego [20,22]. Natomiast *Faecalibacterium prausnitzii*, posiada zdolności immunomodulacyjne oraz indukuje sekrecję IL-10, przyczyniając się do

spadku nasilenia zapalenia jelita grubego [30]. Dowiedziano, że spadek liczby tych bakterii może przyczynić się do rozwoju choroby Crohna czy choroby zapalnej jelit, poprzez zwiększoną zdolność adherencji do błon śluzowych i wnikania do wnętrza komórek, co doprowadza do aktywacji subpopulacji limfocytów T i powstania stanu zapalnego jelit [20,22]. Wykazano, że u ludzi z chorobą Crohna, sytuacja taka prowadzić może do zwiększenia ryzyka nawrotu choroby nawet po leczeniu chirurgicznym [30]. Zmiany flory fizjologicznej, przejawiające się zmniejszeniem liczby bakterii z rodzaju *Lactobacillus* sp. i *Bifidobacterium* sp. zarejestrowano także u ludzi cierpiących na choroby zapalne jelit, a także u niemowląt i ludzi dorosłych dotkniętych alergią oraz atopowym zapaleniem skóry [20,27-29]. Badania dotyczące korzystnego wpływu flory fizjologicznej na funkcjonowanie UO prowadzone były również na modelu mysim. Wykazano, że w przypadku myszy pozbawionych mikroflory jelitowej, ich UO nie był w pełni rozwinięty, a funkcja przewodu pokarmowego była nieprawidłowa, co objawiało się m.in. zaburzeniami przepuszczalności jelit i zmianami w wydzielaniu mucyn. Zwierzęta te były bardziej podatne na infekcje oraz stwierdzono u nich zwiększoną aktywność lokomotoryczną, zmiany behawioralne, a także nadmierną reaktywność na czynniki stresogenne [23]. Ponadto UO myszy hodowanych w warunkach sterylnych, charakteryzował się obniżoną zdolnością immunoregulacji oraz zmniejszoną zdolnością indukcji tolerancji na antygeny, co często prowadziło do chorób przewlekłych [24]. Stwierdzono również, że kolonizacja „sterylnych” myszy przez *B. fragilis*, prowadziła do lepszego rozwoju i różnicowania limfocytów T CD4⁺ w śledzionie [22]. Natomiast u zwierząt, u których występował *B. fragilis* pozbawiony LPS, w wyniku pojawienia się *H. hepaticus* dochodziło do nasilenia produkcji prozapalnych cytokin, takich jak IL-17 w tkankach jelit, co prowadziło z kolei do rozwoju zapalenia wątroby [18,22]. Ważną rolę odgrywają także jelitowe bakterie SFB (*segmented filamentous bacteria*), które warunkują prawidłową odpowiedź limfocytów T, w tym komórek Th17 [20,25]. Myszy pozbawione tych bakterii wykazywały osłabioną odpowiedź komórek T, co znacznie ułatwiało kolonizację jelit przez np. bakterie *Citrobacter rodentium* [20,25]. Natomiast eksperymentalna kolonizacja jelita cienkiego myszy bakteriami SFB, prowadziła do wzrostu ekspresji genów odpowiedzialnych za ochronę przeciwbakteryjną poprzez indukcję limfocytów T_H17 i T_H22. Limfocyty te w blaszce właściwej ściany jelita produkują IL-17 i IL-22, co w konsekwencji zwiększa odporność na działanie bakterii jelitowych [20,26]. Najnowsze badania Ichinohe i wsp. [33] donoszą, że korzystna rola mikroflory jelitowej nie ogranicza się wyłącznie do przewodu pokarmowego, ale może także pozytywnie wpływać na odpowiedź immunolo-

giczną w płucach podczas zakażenia wirusem grypy. Dowiedziano, że stosowanie terapii antybiotykowej u myszy prowadzi do zaburzenia flory fizjologicznej jelit oraz płuc, a w konsekwencji do zaostrzenia przebiegu infekcji wirusowej. Jest to spowodowane głównie obniżeniem aktywacji receptorów TLR, obniżeniem poziomu IL-1 β i IL-18, spadkiem liczby komórek dendrytycznych w płucach oraz w śródpiersiowych węzłach chłonnych, a także osłabieniem migracji tych komórek do węzłów chłonnych [33]. Również flora fizjologiczna pochwy, w skład której wchodzi głównie bakterie z rodzaju *Lactobacillus* sp., nie tylko utrzymuje kwaśne pH w pochwie, ale również zapobiega nadmiernemu wzrostowi zarazków chorobotwórczych, takich jak *Haemophilus ducreyi*, HSV-2 czy *Chlamydia trachomatis*, wywołujących choroby przenoszone drogą płciową określane jako STI (*sexually transmitted infections*) [21]. Warto podkreślić, że nie tylko komensale, ale również drobnoustroje potencjalnie uznawane za chorobotwórcze, mogą pełnić istotną rolę w utrzymaniu homeostazy UO oraz chronić przed różnymi chorobami [13-17]. Przykładem jest fakt, że u ludzi zakażonych *Helicobacter pylori* rejestruje się znaczny spadek zachorowań na astmę [19], natomiast zakażenie *Salmonella* sp. chroni człowieka przed chorobami alergicznymi [17]. Dowiedziano także, że wirus zapalenia wątroby typu A (HAV), zmniejsza ryzyko wystąpienia chorób atopowych, co jest związane z polimorfizmem genu TIM1/HAVCR1, kodującego receptor dla HAV [15]. Wykazano, że u chorych cierpiących na stwardnienie rozsiane, zakażenia pasożytnicze jelit chronią przed nawrotem choroby, co jest związane z aktywacją limfocytów T regulatorowych, działających immunomodulatorowo [13]. Podobną sytuację zaobserwowano u myszy zarażonych pasożytami jelitowymi, które indukują limfocyty, głównie Treg, a także nowo opisane nT_H2, prowadząc do ochrony przed rozwojem stanów zapalnych [11,14].

Korzystny wpływ na organizm człowieka, w tym na zachowanie prawidłowej flory fizjologicznej, mają żywe kultury bakteryjne zwane probiotykami, do których należą m.in. *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium breve* oraz mieszanina ośmiu różnych bakterii zwana VSL#3 [2,22,34]. Mechanizm ich działania polega m.in. na konkutowaniu z patogenami w procesie adhezji do nabłonka jelitowego oraz blokowaniu w przewodzie pokarmowym bakterii patogennych poprzez produkcję substancji bakteriobójczych, co wzmacnia odporność naturalną. Probiotyki kontrolują również regulację subpopulacji komórek T i przyczyniają się do utrzymania homeostazy nabłonka jelitowego poprzez wpływ na zdolność przeżycia komórek nabłonkowych, co warunkuje prawidłowe funkcjonowanie tej bariery [35]. Bakterie te oddziałują także na komórki dendrytyczne (DC)

i limfocyty T, w tym limfocyty Treg, które odgrywają istotną rolę w hamowaniu rozwoju chorób zapalnych [22,36]. Na przykład podawanie myszom chorym na zapalenie jelita grubego probiotyków VSL#3, powoduje zwiększoną produkcję IL-10 oraz zwiększenie liczby komórek T produkujących TGF- β [22,36]. Natomiast podawanie myszom probiotyków z *Bifidobacteria infantis*, powoduje wzrost liczby komórek Treg CD4⁺CD25⁺ i tym samym redukcję stanu zapalnego jelit [22,37]. Wykazano, że probiotyki odgrywają ważną rolę w zapobieganiu i terapii m.in. ostrej infekcji jelitowych, takich jak biegunka powodowana przez rotawirusy, biegunka podróżnych czy biegunka poantybiotykowa [38]. Podobny efekt działania niektórych probiotyków uzyskiwano w leczeniu zespołu jelita nadwrażliwego, zakażeń dróg moczowych oraz encefalopatii wątrobowej, a także w zmniejszaniu ryzyka infekcji po przeszczepie wątroby [39,41]. Dowiedziano również, że LPS *B. fragilis*, pełni funkcję chroni przed zapaleniem jelita grubego u myszy, poprzez indukcję komórek T CD4⁺ produkujących IL-10, co prowadzi do równowagi pomiędzy limfocytami Th1 i Th2 [42,43]. Natomiast *Lactobacillus salivarius*, który wytwarza bakteriocyny, może chronić myszy np. przed zakażeniem bakteriami *Listeria* sp. i *Salmonella* sp. [44]. W leczeniu chorób alergicznych u ludzi, stosowanie probiotyków nie przyniosło zamierzonych

rezultatów, w przeciwieństwie do działania u myszy, którym kultury bakterii były podawane na wczesnym etapie życia, a choroba była w początkowym stadium. Z kolei badania przeprowadzone u niemowląt i dzieci z grupy wysokiego ryzyka, dowiodły, że *Lactobacillus rhamnosus* GG, może skutecznie zapobiegać chorobom atopowym [45,46]. Oprócz tego probiotyki u dzieci z powodzeniem stosowane są w zwalczaniu niekorzystnych następstw alergii, antybiotykoterapii czy wrzodziejącego zapalenia jelit [47]. Stwierdzono, że decydującą rolę w leczeniu tych chorób odgrywa czas i wielkość podawanej dawki probiotyku.

Reasumując należy stwierdzić, że mikroorganizmy występujące powszechnie we florze fizjologicznej, a także podawane jako probiotyki, w znaczący sposób przyczyniają się do utrzymania homeostazy układu immunologicznego, a tym samym zmniejszają ryzyko wystąpienia różnych chorób. Chociaż interakcje bakterie – makroorganizm są ważne już we wczesnych etapach życia, to musimy pamiętać, że w momencie osłabienia UO, mogą stanowić także zagrożenie. Wiele kwestii w tej problematyce pozostaje nadal niewyjaśnionych, ponieważ wiedza na temat „hipotezy higieny” nie jest jeszcze do końca poznana, a interakcje pomiędzy drobnoustrojami a człowiekiem wymagają jeszcze wielu obserwacji i badań.

Piśmiennictwo / References

- Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002, 34: 911-920.
- Sironi M, Clerici M. The hygiene hypothesis: an evolutionary perspective. *Microbes Infection* 2010, 12: 421-427.
- Ehlers S, Kaufmann SHE. Infection, inflammation, and chronic diseases: consequences of a modern lifestyle. *Trends Immunol* 2010, 31: 184-190.
- Stracan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989, 299: 1259-1260.
- Garn H, Renz H. Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis. *Immunobiology* 2007, 212: 441-452.
- Rook GA. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: the broader implications of the hygiene hypothesis. *Immunology* 2009, 126: 3-11.
- Lammas DA, Casanova JL, Kumararatne DS. Clinical consequences of defects in the IL-12-dependent interferon-gamma (INF-gamma) pathway. *Clin Exp Immunol* 2000, 121: 417-425.
- Rook GAW, Adams V, Hunt J, et al. Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. *Springer Semin Immunol* 2004, 25: 237-255.
- Sakaguchi S, Wing K, Onishi Y, et al. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? *Int Immunol* 2009, 21: 1105-1111.
- Dong Ch, Martinez GJ. T cells: the usual subsets. *Nat Rev Immunol* 2010 (poster).
- Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al. Innate production of TH2 cytokines by adipose tissue – associated c-Kit⁺ Sca-1⁺ lymphoid cells. *Nature* 2010, 463: 540-544.
- Strober W. The expanding TH2 universe. *Nature* 2010, 463: 434-435.
- Correale J, Farez M. Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007, 61: 97-108.
- Maizels RM. Infections and allergy – helminthes, hygiene and host immune regulation. *Curr Opin Immunol* 2005, 17: 656-661.
- McIntire JJ, Umetsu SE, Macaubas C, et al. Immunology: hepatitis A virus link to atopic disease. *Nature* 2003, 425: 576.
- Reibman J, Marmor M, Filner J, et al. Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population. *PLoS ONE* 2008, 3: e4060.
- Matricardi PM, Rosmini F, Riandino S, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *Brit Med J* 2000, 320: 412-417.
- Śliwa-Dominiak J, Deptuła W. Mikroorganizmy komensalne u ssaków – wybrane dane. *Med Weter* 2010, 66: 383-388.
- Pamer GE. Immune response to commensal and environmental microbes. *Nat Immunol* 2007, 8: 1173-1178.

20. Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol* 2010, 10: 735-744.
21. Iwasaki A. Antiviral immune responses in the genital tract: clues for vaccines. *Nat Rev Immunol* 2010, 10: 699-711.
22. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Immunol* 2009, 9: 313-323.
23. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology* 2009, 136: 2003-2014.
24. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009, 9: 313-323.
25. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lecuyer E. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity* 2009, 31: 677-689.
26. Ivanov II, Atarashi K, Manel N. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009, 139: 485-498.
27. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular – phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104: 13780-13785.
28. Sjogren YM, Jenmalm MC, Bottcher MF, et al. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy* 2009, 39: 518-526.
29. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111: 587-591.
30. Salzman NH. Microbiota – immune system interaction: an uneasy alliance. *Curr Opin Microbiol* 2011, 14: 99-105.
31. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: a source of disease or defense? *Br J Dermatol* 2008, 158: 442-455.
32. Niedźwiedzka-Rystwej P, Mękal A, Deptuła W. Peptydy przeciwdrobnoustrojowe – ważny element odporności naturalnej. *Alergia Astma Immunol* 2009, 15: 51-57.
33. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011.
34. Shida K, Nanno M. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff. *Trends Immunol* 2008, 29: 565-573.
35. Vanderpool C, Yan F, Polk DB. Mechanism of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008, 14: 1585-1596.
36. Di Giacinto C, Marinaro M, Sanchez M, et al. Probiotics ameliorate recurrent Th1-mediated murine colitis by inducing IL-10 and IL-10-dependent TGFβ-bearing regulatory cells. *J Immunol* 2005, 174: 3237-3246.
37. O'Mahony C, Scully P, O'Mahony D, et al. Commensal-induced regulatory T cells mediate protection against pathogen – stimulated NF-κB activation. *PLoS Pathog* 2008, 4: e1000112.
38. Culligan EP, Hill C, Sleator RD. Probiotics and gastrointestinal disease: successes, problems and future prospects. *Gut Pathog* 2009, 1: 19.
39. Yan F, Polk DB. Probiotics: progress toward novel therapies for intestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2010, 26: 95-101.
40. Raszeja-Wyszomirska J, Milkiewicz P. Probiotyki w chorobach wątroby. *Mat Konf Naukowo-Szkoleniowej „Rola probiotyków w medycynie – terażniejszość i przyszłość”*, Szczecin 2010: 14.
41. Sikorski A. Leczenie wspomagające zakażeń układu moczowego. *Mat Konf Naukowo-Szkoleniowej „Rola probiotyków w medycynie – terażniejszość i przyszłość”*, Szczecin 2010: 16.
42. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005, 122: 107-118.
43. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008, 453: 620-625.
44. Corr SC, Li Y, Riedel CU, et al. Bacteriocin production as a mechanism for the anti-infective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104: 7617-7621.
45. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo – controlled trial. *Lancet* 2001, 357: 1076-1079.
46. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo – controlled trial. *Lancet* 2003, 361: 1869-1871.
47. Łoniewska B. Probiotyki w pediatrii. *Mat Konf Naukowo-Szkoleniowej „Rola probiotyków w medycynie – terażniejszość i przyszłość”*, Szczecin 2010: 20.