

## Використання бактерійних препаратів у лікуванні алергічних захворювань: аргументи «за» та «проти»

А. В. Черномицз\*<sup>A,B,C,D</sup> , О. Р. Боярчук<sup>A,E,F</sup>, О. М. Олещук<sup>D,E,F</sup>, І. Б. Черномицз<sup>B,C</sup>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – на підставі аналізу джерел фахової літератури встановити основні аргументи доцільності та недоцільності використання бактеріальних препаратів у комплексі лікування алергічної патології.

Упродовж останніх років усе популярнішою темою наукових дискусій є використання бактерійних препаратів для лікування різноманітних захворювань, зокрема й алергічної патології. Численні дослідження вірогідно підтвердили важливу роль мікробіоти у формуванні та функціонуванні імунної системи, розвитку алергічних захворювань. Закономірно, що використання бактерійних препаратів у цьому випадку є патогенетично обґрунтованим і повинно бути ефективним. Сьогодні є чимало публікацій, що свідчать про ефективність використання бактеріальних засобів у лікуванні та профілактиці алергічних захворювань в експериментальних умовах. Але, незважаючи на обнадійливі експериментальні дослідження, вірогідних клінічних доказів ефективності пробіотиків у лікуванні алергічних захворювань поки що немає. Невелику кількість наукових публікацій, в яких показано помірну ефективність пробіотиків у лікуванні atopічного дерматиту, вірогідно не підтверджено в масштабних метааналізах. Є повідомлення про негативний вплив бактерійних препаратів на перебіг алергічних реакцій. Тому ці препарати нині не можна використовувати для патогенетичного лікування алергічних захворювань, здебільшого їх застосовують тільки як додаткові лікувальні засоби чи харчові добавки.

**Висновки.** Враховуючи результати багатьох наукових робіт, можна стверджувати, що є зв'язок між алергічними захворюваннями та станом мікробіоти. Незважаючи на це, не доведено ефективний вплив пробіотиків на перебіг алергії. Ймовірно, доцільнішим є вплив на фактори ризику, зокрема ширша пропаганда грудного вигодовування, модифікація способу життя, раціональне харчування. Цей шлях може бути простішим та ефективнішим.

### Ключові слова:

алергія, мікробіота, пробіотики, пребіотики, гігієна.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 129–137

DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194664

\*E-mail: chornomydz@tdmu.edu.ua

## Use of bacterial drugs for allergic diseases treatment: pros and cons

A. V. Chornomydz, O. R. Boyarchuk, O. M. Oleshchuk, I. B. Chornomydz

**The purpose** of this work is to establish the main arguments for expediency and in expediency of bacterial drugs use in allergic pathology treatment based on the literary sources analysis.

In recent years, the most popular topic of scientific discussion is the bacterial drugs use for various diseases treatment, including allergic pathology. Numerous studies have confirmed the important role of microbiota in the immune system development and function as well as in allergic diseases occurrence. It is quite predictable that bacterial drugs use in this case is pathogenetically substantiated and should be effective. Currently, a large number of publications demonstrate the efficient use of bacterial agents in the treatment and prevention of allergic diseases in experimental conditions. However, despite promising experimental studies, the reliable clinical evidence of the probiotics efficacy in allergic diseases treatment does not exist. Few scientific publications evidencing the moderate probiotics efficacy in atopіc dermatitis treatment have not been confirmed in large-scale meta-analyses. Some reports inform about an adverse effect of bacterial drugs on the course of allergic diseases. Therefore, these medications can not be used today as drugs for the pathogenetic treatment of allergic diseases, but have found a use as additional medicinal agents or nutritional supplements.

**Conclusions.** Taking into account the results of many scientific papers, we can confirm the relationship between allergic diseases and the microbiota state. Even so, effective influence of probiotics on an allergy course has not been proved. An impact on risk factors would be more appropriate, in particular, breastfeeding promotion, lifestyle modification and rational nutrition. This approach may be simple and effective.

### Key words:

hypersensitivity, allergic diseases, microbiota, probiotics, prebiotics, hygiene theory.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (1), 129–137

## Использование бактериальных препаратов в лечении аллергических заболеваний: аргументы «за» и «против»

А. В. Черномицз, О. Р. Боярчук, А. М. Олещук, И. Б. Черномицз

**Цель работы** – на основе анализа научной литературы установить основные аргументы целесообразности и нецелесообразности использования бактериальных препаратов в комплексе лечения аллергической патологии.

В последние годы все более популярной темой научных дискуссий является использование бактериальных препаратов для лечения различных заболеваний, в том числе аллергической патологии. Многочисленные исследования достоверно подтвердили важную роль микробиоты в формировании и функционировании иммунной системы, развития аллергических заболеваний. Закономірно, что использование бактериальных препаратов в данном случае является патогенетически обоснованным и должно быть эффективным. Существует достаточно большое количество публикаций, которые сви-

### Ключевые слова:

аллергия, микробиота, пробиотики, пребиотики.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 129–137

детельствуют об эффективности использования бактериальных средств для лечения и профилактики аллергических заболеваний в экспериментальных условиях. Но, несмотря на обнадеживающие экспериментальные исследования, достоверных клинических доказательств эффективности пробиотиков в лечении аллергических заболеваний пока нет. Небольшое количество научных публикаций, подтверждающих умеренную эффективность пробиотиков в лечении атопического дерматита, не нашли достоверного подтверждения в масштабных мета-анализах. Есть также сообщения о негативном влиянии бактериальных препаратов на течение аллергических реакций. Поэтому эти препараты не могут сегодня использоваться для патогенетического лечения аллергических заболеваний, а нашли применение в большинстве лишь как дополнительные лечебные средства или пищевые добавки.

**Выводы.** Учитывая результаты многих научных работ, можно утверждать о наличии связи между аллергическими заболеваниями и состоянием микробиоты. Несмотря на это, не доказано эффективное воздействие пробиотиков на течение аллергии. Вероятно, более целесообразно воздействие на факторы риска, в частности более широкая пропаганда грудного вскармливания, модификация образа жизни, рациональное питание. Этот путь может быть более простым и эффективным.

Алергічні захворювання за поширеністю, соціально-економічними збитками, впливом на рівень здоров'я та якість життя пацієнтів за декілька останніх десятиліть стали однією з основних проблем охорони здоров'я у світі [1–3].

Майже 30 % дорослого та 35 % дитячого населення планети страждають на алергічні захворювання [2,4]. Світове зростання поширеності алергічних захворювань пов'язують зі збільшенням забрудненості повітря, зростанням кількості популяцій кліщів домашнього пилу, недостатньою вентиляцією житлових та офісних приміщень і малорухливим (сидячим) способом життя, неконтрольованим вживанням лікарських засобів тощо [2].

Визначили, що рівень захворюваності на алергію тісно корелює з рівнем соціально-економічного розвитку [2,5]. Цікаво, що кількість хворих дітей і дорослих на алергію майже вдвічі більша у містах порівняно з мешканцями села. Багато дослідників пояснюють цей факт так званою «гігієнічною гіпотезою», за якою лавиноподібне збільшення захворюваності на алергічні патології спостерігають здебільшого у високорозвинених країнах, і зумовлене воно зменшенням впливу антигенів, що виявлені в довіллі, широким застосуванням антибіотиків, використанням хімічних добавок у виробництві харчів і надто «стерильному» способі життя [6–8].

«Гігієнічна гіпотеза» оприлюднена в 1989 р. професором Девідом Страканом, епідеміологом із лікарні Святого Георгія (Лондон). Вона стала відомою завдяки певному радикалізму, а її прихильники закликали відмовитися від особистої гігієни. Незважаючи на справедливую критику, «гігієнічна теорія» знаходить усе більше прихильників, але у формі «направленої гігієни» [9, 10]. Тобто, як наголошує Sally Bloomfield: «головне – не підтримувати ідеальну чистоту протягом усього дня, а забезпечувати гігієну в той час і в тому місці, що дійсно важливі» [9].

Згідно з «гігієнічною теорією», чим менше людина піддається впливу паразитів і мікробів, то більше це призводить до надмірної реактивності імунної системи та розвитку алергічних захворювань [7]. Отже, вплив мікроорганізмів із довкілля та стан власної микробиоти є важливим фактором, що здатен вплинути на розвиток алергічних захворювань.

## Мета роботи

На підставі аналізу джерел фахової літератури встановити основні аргументи доцільності та недоцільності використання бактеріальних препаратів у комплексі лікування алергічної патології

**Мікробіота та імунні реакції організму.** Мікробіота контролює численні метаболічні функції, багато з них ще не розпізнані [11,12]. Нормальна мікрофлора виконує низку важливих функцій для забезпечення повноцінної роботи організму людини: імуногенну, трофічну, захисну, метаболічну, вітаміноутворювальну, ендокринну, антимутагенну та антиканцерогенну, а також має вплив на функції мозку та поведінкові реакції тощо [8,13–17].

Мікробіота кишечника відіграє вирішальну роль у формуванні та функціонуванні імунної системи слизової оболонки як із погляду її фізичних параметрів і функцій, так і щодо підтримки дуже добре збалансованої імунної відповіді [5].

Зокрема, кишковий епітелій експресує різноманітні рецептори розпізнавання патогенів [5,8]. Зв'язок микробиоти та імунної системи відбувається через систему розпізнавальних епітеліальних рецепторів (Toll-like receptors – TLR), яких нараховують 11, кожен із них розпізнає певну микробну молекулярну структуру [15], та нуклеотид-зв'язувальними олігомеризаційними доменними рецепторами, що активують імунну відповідь проти патогенних мікроорганізмів [5,8]. Імунна система здатна розпізнавати патогенні бактерії та кишкові коменсали, реагуючи на патогенів, але водночас залишаючись толерантною до комменсалів. Ці механізми є доволі складними та крім рецепторів включають кишкові епітеліальні клітини, дендритні клітини та T-регуляторні (T<sub>reg</sub>) клітини [5,18].

У нормі микробиота має схожі зі слизовою оболонкою таксони, які регулюють виробництво IL-22, стимулює утворення слизовою оболонкою кишечника захисного слизового шару. Ці бар'єрні захисні функції, що викликані бактеріями, знижують здатність харчових алергенів перетинати епітеліальний бар'єр та отримати доступ до системної циркуляції. Після активації алергенів епітеліальні клітини секретують цитокіни, включаючи TSLP, IL-33 та IL-25, які активують дендритні клітини та ILC2, що сприяють утворенню Th2 [19].

Відомо, що T-хелпер (Th)-2 клітини шляхом утворення інтерлейкінів і вироблення алерген-специфічного IgE спричиняють розвиток і підтримку алергічного запального процесу, а Th1-клітини продукують TNFα і IFN-γ, що сприяють модуляції клітинно-опосередкованого імунітету [5, 18,20,21].

Індукція реакцій цитокінів Th2 пригнічує активність Th1 (переважно через IFN-γ), що підтримує алергічний фенотип. Стабільність цього балансу Th1/Th2 регулюється на рівні генів через відносні функції факторів транскрипції GATA-3 (Th2) і T-bet (Th1) [3,22].

Бактеріальна колонізація кишки впливає на диференціювання нульових Т-клітин у клітини Treg або різні типи Th-клітин, таких як Th1, Th2 та Th17 [23]. Treg-клітини пригнічують диференціювання нульових Т-клітин у клітини Th [24] і мають різні протизапальні ефекти, включаючи пригнічення запальної активності товстих клітин, базофілів та еозинофілів, пригнічення утворення IgE та індукції IgG4 [7,25]. Численні дослідження вказують на важливість балансу Т-хелперів (Th1, Th2, Th17, регуляторні Т-клітини) як основного фактора виникнення алергічних захворювань [8,21].

Мікроорганізми, які формують фізіологічну мікробіоту, є індукторами диференціації Tregs і виділення IL-10, що відіграють ключову роль у підтримці Th1/Th2 балансу [26]. Але при порушенні нормального стану мікробіоти Tregs ініціюють зростання лінії Th2 [27]. Останні продукують цитокіни, як-от IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, що регулюють як активацію В-клітин і синтез IgE, так і міграцію активованих еозинофілів, товстих клітин і CD4+ Т-клітин до місця ураження [28–31].

Ряд кишкових бактерій, зокрема лактобактерії, біфідобактерії, бактероїди, клостридії та стрептококи [32], а також бактеріальні метаболіти, як-от масляна та пропіонова кислоти [33,34], полісахарид А (продукований *Bacteroides fragilis*) індукують Treg-клітини (точніше периферичний тип рTreg), що підтверджено в експериментальних моделях на мишах або культурі клітин [7,12,34]. Також доведено: коротколанцюгові жирні кислоти здатні активувати рецептори, що пов'язані з G-білками, і регулювати активність Treg шляхом епігенетичної регуляції (підвищеного ацетилювання) *Foxp3* локусів [14,34].

Також мікробіота – найбільше джерело антигенних стимулів, що сприяє програмуванню постнатального імунітету через дозрівання кишково-асоційованої лімфоїдної тканини (GALT) [3,14,33,35].

Чимала кількість досліджень показала наявність зв'язку між мікрофлорою кишечника та виникненням алергії [1,7,8,16,36,37]. Показано, що в пацієнтів, які страждають від алергічних захворювань (астми, atopічного дерматиту, харчової алергії), виявляють дисбаланс у мікробіоті: дисбактеріоз дихальної системи, шкіри та травної системи [37]. Отже, вплинувши на мікробіоту бактерійними препаратами, можна зменшити ризик розвитку алергічних захворювань. Але чи так це насправді?

**Доцільність використання пробіотиків у лікуванні алергічних захворювань.** Здатність деяких бактерій витіснити патогенні мікроорганізми згадана ще Луї Пастером. Ідеальним прикладом властивостей пробіотиків є успішна спроба польського педіатра та невропатолога, професора Джозефа Брудзінського лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, що викликані бактерією *Proteus vulgaris*, у новонароджених, використовуючи молочнокислі бактерії. Але батьком ідеї пробіотичних механізмів вважають російського імунолога І. І. Мечникова [16], який визначив, що регулярне споживання молочнокислих бактерій у ферментованих молочних продуктах, як-от йогурт, пов'язане з посиленням здоров'я та довголіття в болгарських селян [3,38]. Уперше термін «пробіотик» використав у 1953 р. німецький бактеріолог, гігієніст і нутриціолог Вернер Коллат (1892–1970) для визначення органічних і неор-

**Таблиця 1.** Класифікація бактерійних препаратів

<b>Пробіотики</b>	Живі мікроорганізми, які мають сприятливий вплив на здоров'я господаря, якщо вводити їх в організм у розумних кількостях
<b>Пребіотики</b>	Харчові речовини (здебільшого полісахариди та олігосахариди), які живлять певну групу мікроорганізмів, що живуть у кишечнику. Вибірково стимулюють ріст і метаболічну активність корисних бактерій
<b>Синбіотики</b>	Продукти, що містять і пробіотики, і пребіотики

ганічних добавок, необхідних для відновлення здоров'я пацієнтів, які часто хворіли внаслідок уведення в раціон надлишкової кількості високоочищених продуктів [39]. Пізніше терміном «пробіотик» в 1965 р. вчені Ліллі та Стілвелл називали фактори мікробного походження, що стимулюють зростання інших організмів [40]. У 1989 році Рой Фуллер підкреслив, наскільки важливою є вимога до життєздатності пробіотиків і сформулював концепцію про їхній цілющий вплив на організм людини [40].

За визначенням ВООЗ (2009), пробіотики – це апаатогенні для людини бактерії, які мають антагоністичну активність щодо патогенних і умовно-патогенних бактерій та забезпечують відновлення нормальної мікрофлори [39].

Окрім пробіотиків усе частіше у клінічній медицині використовують також пребіотики та синбіотики (табл. 1) [40,41].

Видовий склад мікроорганізмів, які використовують для отримання пробіотиків, постійно розширюється. Для виготовлення сучасних пробіотиків найчастіше використовують такі групи мікроорганізмів: *Bacillus subtilis*, різні види *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Propionibacterium acnes*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus salivarius ssp. thermophilus*, *Aerococcus*, *Clostridium butyricum* тощо [15,39,42,43].

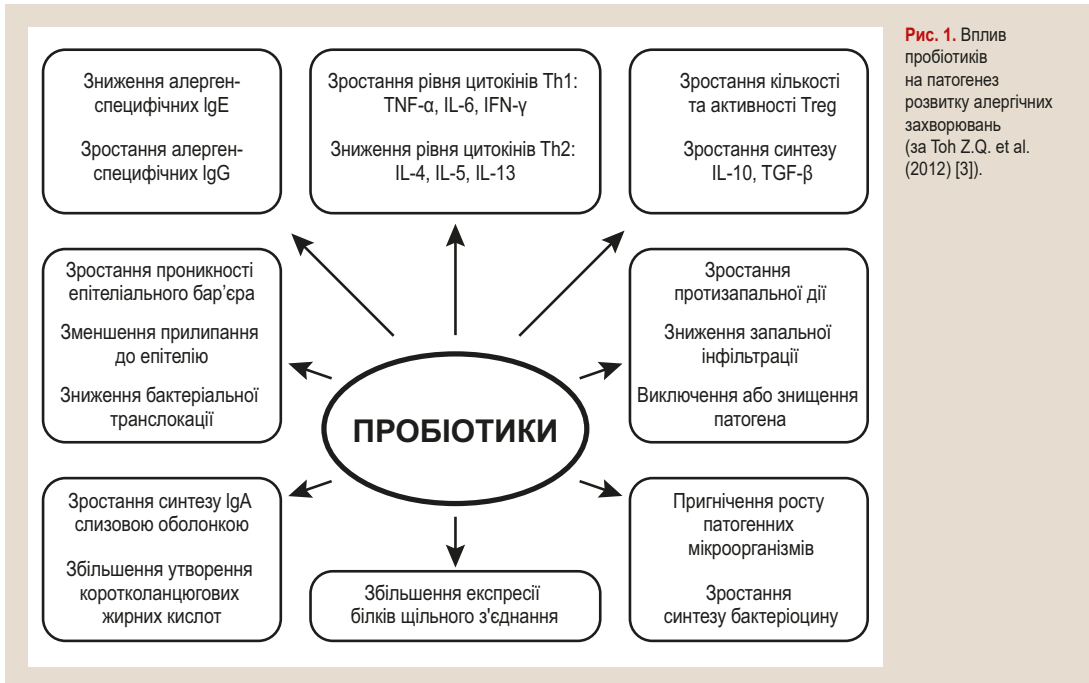
Незважаючи на велику кількість досліджень, нині роль пробіотиків у лікуванні та профілактиці алергічних захворювань залишається нез'ясованою [44].

Найчастіше у клінічних дослідженнях для профілактики або лікування алергії використовують види біфідобактерій (наприклад, *B. bifidum*, *B. lactis*, *B. breve*, *B. longum*) і лактобактерій (наприклад, *L. reuteri*, *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. salivarius*, *L. paracasei*) [3,45].

Потенційна користь пробіотиків під час лікування алергійних захворювань пов'язана із їхньою здатністю гальмувати адгезію патогенних бактерій до слизової оболонки кишечника, поліпшувати бар'єрні функції епітелію, продукувати бактеріоцини [3,46], збільшувати вироблення імуноглобуліну А секреторними В-клітинами антитіл, а ще вони зменшують секрецію прозапальних цитокінів, як-от TNF-альфа, IFN-альфа та IFN-бета, IL-1 та IL-6 [47].

Накопичено багато даних, що свідчать: пробіотики модулюють Th1/Th2-баланс, гармонізують імунну відповідь. До інших ефектів пробіотиків, що здатні впливати на алергічні захворювання, належить стимуляція рівнів мукозального IgA, а також алерген-специфічних реакцій В- і Т-клітин [48], послаблення активації товстих клітин і вивільнення медіаторів запалення [44], стимуляція вироблення чималої кількості коротколанцюгових жирних кислот (SCFA) (*pus. 1*) [3,49].

Пребіотики, на відміну від пробіотиків, діють на мікробіоту, яка вже є в організмі, природно збільшуючи



**Рис. 1.** Вплив пробіотиків на патогенез розвитку алергічних захворювань (за Toh Z.Q. et al. (2012) [3]).

зростання корисних бактерій і гальмуючи зростання потенційно патогенних бактерій. Пребіотики здебільшого є біфідогенними, оскільки вони використовуються біфідобактеріями як субстрат росту [50]. Позитивними ефектами пребіотиків варто вважати також інгібування росту патогенних мікроорганізмів унаслідок зниження рН, скорочення часу кишкового транзиту, прискорення обміну речовин тощо [13].

Нині опубліковано доволі велику кількість даних, що свідчать про ефективність використання бактеріальних засобів у лікуванні та профілактиці алергічних захворювань. Так, в експериментальному дослідженні на мишах виявлено, що застосування *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) або *Bifidobacterium lactis* (Bb12) значущо зменшує еозинофілію легень, реакційну здатність дихальних шляхів і вироблення антиген-специфічного IgE [51]. Показано також, що одночасне застосування *L. plantarum* і *Lactococcus lactis* зменшує дегрануляцію базофілів, яка викликана алергеном, у моделі atopії на мишах [5,52].

Є також повідомлення, що пероральне приймання штамів *Lactobacillus* або *Bifidobacterium* може зменшити прояви харчової алергії в експерименті [5,53,54]. Зокрема, Кім і співавт. [55] у групі тварин, які отримували пробіотики, відзначали зниження концентрації IgE та IgG1 антитіл у сироватці та IgA у фекаліях; концентрація IL-4 в сироватці крові була значущо знижена, а концентрації INF- $\gamma$  та IL-10 – вищі; відсоток товстих клітин та еозинофілів у гістологічних зразках, що взяті з тонкого кишечника, також був меншим. Симптоми харчової алергії також були легшими [6,55].

Як LGG, так і Bb12 пригнічували алергічні симптоми астми в моделі на мишах моделі, індукуючи TGF- $\beta$ -секретувальні Tregs [56]. Повідомляють також, що пробіотики ефективні у тваринних моделях atopічного дерматиту (екземи) [3,57,58].

Щодо клінічних досліджень, результати не такі обнадійливі й доволі суперечливі. Про позитивний вплив пробіотиків у лікуванні алергічних захворювань

повідомляють Ingrid Pillar et al. (2013), які здійснили огляд 187 наукових робіт і відібрали 12 рандомізованих подвійних плацебоконтрольованих досліджень ефективності пробіотиків у дітей з atopічним дерматитом та алергією на основні алергени: білок коров'ячого молока, яйце, пшениця, тріска, арахіс [59,60]. За їхніми висновками, призначення пробіотиків дає позитивний ефект майже у 80 %, і антенатальне приймання пробіотиків значно результативніше, ніж постнатальне [59]. Rosenfeldt et al. повідомили, що використання двох штамів *Lactobacillus (rhamnosus i reuteri)* в лікуванні алергічного дерматиту ефективно в дітей із підвищеним рівнем IgE [5,61].

Деякі автори відзначають ефективність пробіотиків у профілактиці та лікуванні atopічного дерматиту [59,62–66]. Про позитивний вплив пробіотиків на перебіг інших алергічних захворювань є тільки поодинокі дослідження [3].

За ініціативою Всесвітньої організації з алергії (WAO) у 2015 році оприлюднені доказові рекомендації щодо використання пробіотиків у профілактиці алергії на підставі 29 рандомізованих досліджень. Встановлено, що пробіотики знижують ризик виникнення алергічної екземи в жінок протягом останнього триместру вагітності та в дітей. Не підтверджено вплив на перебіг астми, харчової алергії та алергічного риніту [22]. Відповідно до інших оглядів [67–69], група WAO виявила, що не було достатніх доказів, аби рекомендувати використання пробіотичних добавок під час первинної профілактики алергічних захворювань, але повідомляють про незначний позитивний ефект під час профілактики екземи в дітей із підвищеним ризиком (за наявності в сім'ї алергічної патології) [22].

Taylor A. L. et al. (2007) вважають сумнівним використання пробіотика з ацидофільними лактобактеріями, адже це не зменшує ризик розвитку atopічного дерматиту в дітей із високим ризиком, а навпаки підвищує сенсibilізацію [5,70].

Відповідно до рекомендацій щодо харчової алергії та анафілаксії Європейської академії алергії та клінічної імунології [71], немає жодних доказів, що підтверджують використання пребіотиків або пробіотиків для профілактики харчової алергії у вагітних жінок, матерів, які годують грудьми, або немовлят [22].

У рекомендаціях щодо використання пробіотиків Харчової та Сільськогосподарської організації та Всесвітньої організації охорони здоров'я [72] також немає конкретних рекомендацій щодо використання пробіотиків у вагітних і немовлят [22].

Незважаючи на помірний вплив на клінічний перебіг atopічного дерматиту, вірогідні докази ефективності пробіотиків у профілактиці або лікуванні інших захворювань, що пов'язані з алергією, залишаються нез'ясованими [22]. Останні огляди не рекомендують пробіотики для профілактики або лікування астми, алергічного риніту або харчової алергії [3,71,73–76].

Клінічні підтвердження ефективності використання пребіотиків є ще більш неоднозначними й поодинокими. Проаналізували результати 4 рандомізованих досліджень, в яких під час використання пребіотика для немовлят виявили значуще зменшення екземи, але встановили відсутність вірогідного впливу на інші алергічні захворювання [22,36]. У новому дослідженні Sierra et al [77] не виявили різниці алергічних проявів (астма, atopічний дерматит, харчова алергія) після використання пребіотиків у здорових новонароджених дітей у перший рік життя [22].

Багато дослідників погоджуються: використання пробіотиків і пребіотиків при алергії – бажане й нешкідливе доповнення до терапії, що може допомогти поліпшити стан здоров'я пацієнта [16].

Незважаючи на визнання низької доказової бази, Всесвітня організація з алергії дійшла висновку, що потенційні переваги пробіотиків у хворих на алергію перевищують будь-які потенційні побічні ефекти та рекомендує застосування пробіотиків таким особам: вагітним жінкам, які мають високий ризик народження дитини з алергією; жінкам, які годують груддю новонароджених із високим ступенем ризику; немовлятам, які мають високий ризик розвитку алергії [22,78].

Використання пробіотиків і пребіотиків для профілактики, лікування алергічних захворювань є доволі активною сферою клінічних досліджень. Відсутність ефекту від різних пробіотиків не виключає можливості того, що певний штам або комбінація можуть бути ефективними, й ефекти можуть критично залежати від часу введення. Крім того, фізіологічна відповідь на пробіотичні добавки, ймовірно, залежить від імунітету господаря, наявної мікробіоти. Отже, досягнуто чималого прогресу в розумінні можливого застосування пробіотиків і пребіотиків при алергічних захворюваннях і пов'язаних з ними станах, але багато інформації досі не з'ясовано. Для визначення найефективніших пробіотичних штамів, оптимізації дози та часу введення необхідні дальші дослідження [21,22,74,79].

Можливо, простішим і доступнішим методом впливу на мікробіоту для профілактики, лікування алергічних захворювань є дієтотерапія. Власне, характер харчування формує мікробіоту кишечника, починаючи від народження, а систематичні зміни у складі харчового

раціону можуть призводити до зміни кишкового мікробіома. Дієта з великою кількістю харчових волокон змінює мікробіоту шляхом прискорення часу кишкового транзиту і збільшення утворення пропіонової та масляної кислот. Ацетат, що переважає у вмісті товстої кишки, має виражений інгібувальний вплив, а пропіонат і бутират стимулюють моторику й активують пропульсивну активність кишечника [10]. Зміна мікробіоти внаслідок модифікації дієти може виявитися стратегічною терапевтичною мішенню як при захворюваннях кишечника, так і при інших патологіях [17], наприклад, алергічних захворюваннях.

## Висновки

1. Враховуючи результати багатьох наукових робіт, можна стверджувати про наявність зв'язку між алергічними захворюваннями та станом мікробіоти. Незважаючи на це, не доведено ефективний вплив пробіотиків на перебіг алергії.

2. Імовірно, доцільнішим є вплив на фактори ризику, зокрема пропаганда грудного вигодовування, модифікація способу життя, раціональне харчування. Цей шлях може бути простішим та ефективнішим.

3. Очевидною є необхідність продовження досліджень у цьому напрямі, що сприятиме удосконаленню профілактики та лікування алергічної патології.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.05.2019

Після доопрацювання / Revised: 24.06.2019

Прийнято до друку / Accepted: 27.06.2019

## Відомості про авторів:

Чорномидз А. В., канд. мед. наук, старший викладач каф. фармакології з клінічної фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: 0000-0001-5479-8298

Боярчук О. Р., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячих хвороб із дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Олещук О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Чорномидз І. Б., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб із дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

## Information about authors:

Chornomydz A. V., MD, PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Boyarchuk O. R., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Oleschuk O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Chornomydz I. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

#### Сведения об авторах:

Чорномидз А. В., канд. мед. наук, старший преподаватель каф. фармакологии с клинической фармакологией, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Боярчук А. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. детских болезней с детской хирургией, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Олещук А. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. фармакологии с клинической фармакологией, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Чорномидз И. Б., канд. мед. наук, доцент каф. детских болезней с детской хирургией, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

#### Список литературы

- [1] The role of microbiota in the development of allergic diseases / Boyarchuk O. et al. *Health Problems of Civilization*. 2019. Vol. 13. Issue 2. P. 135–146. <https://doi.org/10.5114/hpc.2019.83300>
- [2] Питання поширеності та економічної ефективності лікування алергійних захворювань органів дихання в Україні / Б. М. Пухлик, Є. М. Дитятківська, І. В. Гогунська, Т. Ю. Холоденко. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2012. Спец. Вип. № 2. С. 57.
- [3] Probiotic Therapy as a Novel Approach for Allergic Disease / Z. Q. Toh, A. Anzela, M. L. K. Tang, P. V. Licciardi. *Frontiers in Pharmacology*. 2012. Vol. 3. P. 171. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00171>
- [4] Погляд на лікування алергодерматозів / Л. Д. Калюжна, О. О. Ошвалова, А. М. Бойчук, А. А. Резнікова. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2011. № 4. С. 56–60.
- [5] Hendaus M., Jomha F., Ehlayel M. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016. Vol. 12. P. 361–372. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s98100>
- [6] Roży A., Jaguś P., Chorostowska-Wynimko J. Rola probiotyków w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2012. Vol. 80. Issue 1. P. 65–76.
- [7] Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology International*. 2017. Vol. 66. Issue 4. P. 515–522. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010>
- [8] Waligora-Dupriet A.-J., Butel M.-J. Microbiota and Allergy: From Dysbiosis to Probiotics. *Allergic Diseases – Highlights in the Clinic, Mechanisms and Treatment* / ed. C. Pereira. IntechOpen. 2012. P. 413–434. <https://doi.org/10.5772/26234>
- [9] Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene / S. F. Bloomfield et al. *Perspectives in Public Health*. 2016. Vol. 136. Issue 4. P. 213–224. <https://doi.org/10.1177/1757913916650225>
- [10] Geddes L. We need a new approach to avoiding allergies. *BBC. FUTURE*. 2016. 8 July. URL : <https://www.bbc.com/future/article/20160708-we-need-a-new-approach-to-avoiding-allergies>
- [11] Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research*. 2013. Vol. 69. Issue 1. P. 87–113. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.09.002>
- [12] Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal T<sub>H</sub>2 inflammation / S. Z. Josefowicz et al. *Nature*. 2012. Vol. 482. Issue 7385. P. 395–399. <https://doi.org/10.1038/nature10772>
- [13] Rola mikrobioty jelit w utrzymaniu prawidłowej masy ciała / R. Barczyńska, K. Sliżewska, Z. Libudzisz, M. Litwin. *Standardy medyczne/Pediatrica*. 2013. Vol. 1. P. 55–62.
- [14] Role of the normal gut microbiota / S. M. Jandhyala et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 21. Issue 29. P. 8787–8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- [15] Лапшин О. В., Одинець М. О. Кишкова мікрофлора: вплив на здоров'я людини. *Ліки України*. 2014. № 78. С. 30–33.
- [16] Szachta P., Bartnicka A., Gałęcka M. Microbiota – a key to healing the gastrointestinal tract? *Pomeranian Journal of Life Sciences*. 2016. Vol. 62. Issue 1. P. 21–24.
- [17] Ткач С. М., Тимошенко О. С., Дорофеева А. А. Роль кишкової мікробіоти у розвитку ожиріння та інсулінорезистентності. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2016. № 1. С. 7–16. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(53\).2016.75590](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(53).2016.75590)
- [18] Gastrointestinal function development and microbiota / A. Di Mauro et al. *Italian Journal of Pediatrics*. 2013. Vol. 39. P. 15. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-15>
- [19] Peterson L. W., Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature Reviews Immunology*. 2014. Vol. 14. Issue 3. P. 141–153. <https://doi.org/10.1038/nri3608>
- [20] Holt P. G., Sly P. D. Prevention of allergic respiratory disease in infants: current aspects and future perspectives. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2007. Vol. 7. Issue 6. P. 547–555. <https://doi.org/10.1097/acj.0b013e3282f14a17>
- [21] Riiser A. The human microbiome, asthma, and allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2015. Vol. 11. Issue 35. <https://doi.org/10.1186/s13223-015-0102-0>
- [22] Gut microbiota and allergic disease in children / S. L. Bridgman et al. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2016. Vol. 116. Issue 2. P. 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2015.10.001>
- [23] Belkaid Y., Hand T. W. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell*. 2014. Vol. 157. Issue 1. P. 121–141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
- [24] Romagnani S. Regulation of the T cell response. *Clinical & Experimental Allergy*. 2006. Vol. 36. Issue 11. P. 1357–1366. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02606.x>
- [25] Akdis M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Current Opinion in Immunology*. 2006. Vol. 18. Issue 6. P. 738–744. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2006.06.003>
- [26] Gregorczyk-Maślanka K., Kurzawa R. Mikrobiota organizmu ludzkiego i jej wpływ na homeostazę immunologiczną – część I. *Alergia Astma Immunologia*. 2016. Vol. 21. Issue 3. P. 146–150.
- [27] Regulatory T Cell Reprogramming toward a Th2-Cell-like Lineage Impairs Oral Tolerance and Promotes Food Allergy / M. Noval Rivas et al. *Immunity*. 2015. Vol. 42. Issue 3. P. 512–523. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.004>
- [28] Kalliomäki M. Le rôle du microbiote dans l'allergie. *Annales Nestlé (Ed. Française)*. 2009. Vol. 67. Issue 1. P. 19–26. <https://doi.org/10.1159/000222312>
- [29] IL-25 and CD4 + T<sub>H</sub>2 cells enhance type 2 innate lymphoid cell-derived IL-13 production, which promotes IgE-mediated experimental food allergy / J.-B. Lee et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016. Vol. 137. Issue 4. P. 1216–1225.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.019>
- [30] New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases / J. Penders et al. *Gut Microbes*. 2014. Vol. 5. Issue 2. P. 239–244. <https://doi.org/10.4161/gmic.27905>
- [31] Wesemann D. R., Nagler C. R. The Microbiome, Timing, and Barrier Function in the Context of Allergic Disease. *Immunity*. 2016. Vol. 44. Issue 4. P. 728–738. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.002>
- [32] Intestinal Bacterial Colonization Induces Mutualistic Regulatory T Cell Responses / M. B. Geueking et al. *Immunity*. 2011. Vol. 34. Issue 5. P. 794–806. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.03.021>
- [33] Fujimura K. E., Lynch S. V. Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome. *Cell Host & Microbe*. 2015. Vol. 17. Issue 5. P. 592–602. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.007>
- [34] Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells / Y. Furusawa et al. *Nature*. 2013. Vol. 504. Issue 7480. P. 446–450. <https://doi.org/10.1038/nature12721>
- [35] Durkin H. G., Bazin H., Waksman B. H. Origin and fate of IgE-bearing lymphocytes. I. Peyer's patches as differentiation site of cells. Simultaneously bearing IgA and IgE. *The Journal of Experimental Medicine*. 1981. Vol. 154. Issue 3. P. 640–648. <https://doi.org/10.1084/jem.154.3.640>
- [36] Osborn D. A., Sinn J. K. Probiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. Issue 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006474.pub3>
- [37] Szczepankiewicz, A. (2017). Rola mikrobiomu w chorobach alergicznych. *Alergia*. Issue 1. P. 5–8.
- [38] Anukam K. C., Reid G. Probiotics: 100 years (1907–2007) after Elie Metchnikoff's Observations. *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology* / ed. A. Méndez-Vilas Badajoz: FORMATEX 2007. P. 466–474. <https://pdfs.semanticscholar.org/b91e/475ffa4153383dc3734621c9c09c449999a9.pdf>
- [39] Калініченко С. В., Коротких О. О., Тищенко І. Ю. Сучасні напрямки створення та удосконалення пробіотиків. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 1. С. 4–10.
- [40] Пробиотики и пребиотики. Общие практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (2011). *Ліки України*. 2012. № 7. С. 34–43.
- [41] Марушко Ю. В., Асонов А. О. Обґрунтування застосування синбіотики Оптілакт Малюк® у педіатричній практиці. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. Т. 12. № 1. С. 43–50.

- [42] Кордон Т. І. Принципи створення, механізм дії та клінічне застосування пробіотиків (Огляд). *Annals of Mechnikov institute*. 2014. № 2. С. 816.
- [43] Корниенко Е. А. Микробиота кишечника и возможности пробиотической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника. *Фарматека*. 2015. № 2. С. 3943.
- [44] Rachid R., Chatila T. A. The role of the gut microbiota in food allergy. *Current Opinion in Pediatrics*. 2016. Vol. 28. Issue 6. P. 748–753. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000427>
- [45] The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities 2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / Y. J. Huang et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. Vol. 139. Issue 4. P. 1099–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.007>
- [46] Genome Sequence of the Bacteriocin-Producing Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* Strain M18 / N. C. K. Heng et al. *Journal of Bacteriology*. 2011. Vol. 193. Issue 22. P. 6402–6403. <https://doi.org/10.1128/jb.06001-11>
- [47] Özdemir Ö. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clinical & Experimental Immunology*. 2010. Vol. 160. Issue 3. P. 295–304. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04109.x>
- [48] Ширококов В. П., Янковський Д. С., Димент Г. С. Микробиом людини та сучасні методи його оздоровлення. *Інфекційні хвороби*. 2014. № 2. С. 6469.
- [49] Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases / L. Macia et al. *Immunological Reviews*. 2012. Vol. 245. Issue 1. P. 164–176. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2011.01080.x>
- [50] Grosdemange A. Impact du microbiote intestinal sur le système immunitaire de l'enfant : doctoral thesis. Université de Lorraine. 2014. URL : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731902>
- [51] Immunomodulatory properties of *Lactobacillus plantarum* and its use as a recombinant vaccine against mite allergy / P. Rigaux et al. *Allergy*. 2009. Vol. 64. Issue 3. P. 406–414. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01825.x>
- [52] Mucosal co-application of lactic acid bacteria and allergen induces counter-regulatory immune responses in a murine model of birch pollen allergy / A. Repa et al. *Vaccine*. 2003. Vol. 22. Issue 1. P. 87–95. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(03\)00528-0](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00528-0)
- [53] Probiotic VSL#3-induced TGF- $\beta$  ameliorates food allergy inflammation in a mouse model of peanut sensitization through the induction of regulatory T cells in the gut mucosa / B. Barletta et al. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2013. Vol. 57. Issue 12. P. 2233–2244. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300028>
- [54] Role of probiotics in food hypersensitivity / E. Isolauri et al. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2002. Vol. 2. Issue 3. P. 263–271. <https://doi.org/10.1097/00130832-200206000-00018>
- [55] Kim J. Y., Choi Y. O., Ji G. E. Effect of Oral Probiotics (*Bifidobacterium lactis* AD011 and *Lactobacillus acidophilus* AD031) Administration on Ovalbumin-Induced Food Allergy Mouse Model. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2008. Vol. 18. Issue 8. P. 1393–1400.
- [56] Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma / W. Feleszko et al. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007. Vol. 37. Issue 4. P. 498–505. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02629.x>
- [57] Charalampopoulos D., Rastall R. A. Probiotics in foods. *Current Opinion in Biotechnology*. 2012. Vol. 23. Issue 2. P. 187–191. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2011.12.028>
- [58] Changes in gut microbiota in children with atopic dermatitis administered the bacteria *Lactobacillus casei* DN-114001 / E. Klewicka et al. *Polish Journal of Microbiology*. 2011. Vol. 60. Issue 4. P. 329–333.
- [59] Ефективність пробіотиків у комплексній терапії atopічного дерматиту у дітей / С. М. Недельська та ін. *Современная педиатрия*. 2017. № 4. С. 7781.
- [60] da Costa Baptista I. P., Accioli E., de Carvalho Padilha P. Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis; a literature review. *Nutricion Hospitalaria*. 2013. Vol. 28. Issue 1. P. 1626. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.1.6207>
- [61] Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis / V. Rosenfeldt et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003. Vol. 111. Issue 2. P. 389–395. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.389>
- [62] Betsi G. I., Papadavid E., Falagas, M. E. Probiotics for the Treatment or Prevention of Atopic Dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2008. Vol. 9. Issue 2. P. 93–103. <https://doi.org/10.2165/00128071-200809020-00002>
- [63] Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial / S. V. Gerasimov, V. V. Vasjuta, O. O. Myhovich, L. I. Bondarchuk *American Journal of Clinical Dermatology*. 2010. Vol. 11. Issue 5. P. 351–361. <https://doi.org/10.2165/11531420-000000000-00000>
- [64] A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis / Y. Han et al. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2012. Vol. 23. Issue 7. P. 667–673. <https://doi.org/10.1111/pai.12010>
- [65] Effects of administration of bifidobacteria on fecal microflora and clinical symptoms in infants with atopic dermatitis / K. Hattori et al. *Alerugi*. 2003. Vol. 52. Issue 1. P. 20–30.
- [66] Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial / M. Kalliomäki et al. *The Lancet*. 2003. Vol. 361. Issue 9372. P. 1869–1871. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13490-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13490-3)
- [67] Cabana M. D. Early Probiotic Supplementation for the Prevention of Atopic Disease in Newborns. *Bioscience and Microflora*. 2011. Vol. 30. Issue 4. P. 129–133. <https://doi.org/10.12938/bifidus.30.129>
- [68] Rueter K., Prescott S. L., Palmer D. J. Nutritional approaches for the primary prevention of allergic disease: An update. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2015. Vol. 51. Issue 10. P. 962–969. <https://doi.org/10.1111/jpc.12951>
- [69] Smith-Norowitz T. A., Bluth M. H. Probiotics and diseases of altered IgE regulation: A short review. *Journal of Immunotoxicology*. 2016. Vol. 13. Issue 2. P. 136–140. <https://doi.org/10.3109/1547691x.2015.1044053>
- [70] Taylor A. L., Dunstan J. A., Prescott S. L. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007. Vol. 119. Issue 1. P. 184–191. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.08.036>
- [71] EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy / A. Muraro et al. *Allergy*. 2014. Vol. 69. Issue 5. P. 590–601. <https://doi.org/10.1111/all.12398>
- [72] Morelli L., Capurso L. FAO/WHO Guidelines on Probiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2012. Vol. 46. P. S1–S2. <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e318269fdd5>
- [73] Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis / M. B. Azad et al. *BMJ*. 2013. Vol. 347. P. f6471. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6471>
- [74] Ismail I. H., Licciardi P. V., Tang M. L. Probiotic effects in allergic disease. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2013. Vol. 49. Issue 9. P. 709–715. <https://doi.org/10.1111/jpc.12175>
- [75] Nermes M., Salminen S., Isolauri E. Is There a Role for Probiotics in the Prevention or Treatment of Food Allergy? *Current Allergy and Asthma Reports*. 2013. Vol. 13. Issue 6. P. 622–630. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0381-9>
- [76] Tang R.-B., Chang J.-K., Chen H.-L. Can probiotics be used to treat allergic diseases? *Journal of the Chinese Medical Association*. 2015. Vol. 78. Issue 3. P. 154–157. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2014.08.015>
- [77] Probiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial / C. Sierra et al. *European Journal of Nutrition*. 2014. Vol. 54. Issue 1. P. 89–99. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0689-9>
- [78] World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics / A. Fiocchi et al. *World Allergy Organization Journal*. 2015. Vol. 8. Issue 1. P. 4. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0055-2>
- [79] Szachta P., Gałęcka M. Od jelita do alergii. *Alergie pokarmowe*. / ed. M. Jarosz Pzwl. 2016. P. 132140. <https://docplayer.pl/25520075-Od-jelita-do-alergii-czyli-znaczenie-bariery-jelitowej-w-chorobach-alergicznyc.html>. [in Polish].

## References

- [1] Boyarchuk, O., Chornomydz, A., Chornomydz, I., Krytska, H., & Horishny, I. (2019). The role of microbiota in the development of allergic diseases. *Health Problems of Civilization*, 13(2), 135–146. <https://doi.org/10.5114/hpc.2019.83300>
- [2] Pukhlyk, B. M., Dytiatkivska, Ye. M., Hohunsk, I. V., & Kholodenko, T. Yu. (2012). Pytannia poshyrenosti ta ekonomichnoi efektyvnosti likuvannia alerhiinykh zakhvoriuvan orhaniv dykhannia v Ukraini [Prevalence studies and economic efficiency of treatment of allergic diseases of the respiratory organs in Ukraine]. *Klinichna immunologiya. Alerholohiia. Infektolohiia*, (special issue 2), 57. [in Ukrainian].
- [3] Toh, Z. Q., Anzela, A., Tang, M. L. K., & Licciardi, P. V. (2012). Probiotic Therapy as a Novel Approach for Allergic Disease. *Frontiers in Pharmacology*, 3, Article 171. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00171>
- [4] Kaliuzhna, L. D., Oshivalova, O. O., Boychuk, A. M., & Reznikova, A. A. (2011). Pohliad na likuvannia alerhodermatoziv [Treatment of allergic dermatoses]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, (4), 5660. [in Ukrainian].
- [5] Hendaus, M., Jomha, F., & Ehlayel, M. (2016). Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 12, 361–372. <https://doi.org/10.2147/trcm.s98100>

- [6] Roży, A., Jaguś, P., & Chorostowska-Wynimko, J. (2012). Rola probiotyków w profilaktyce i leczeniu chorób alergicznych [Probiotics in the prevention and treatment of allergic diseases]. *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 80(1), 65–76. [in Polish].
- [7] Tanaka, M., & Nakayama, J. (2017). Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology International*, 66(4), 515–522. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010>
- [8] Waligora-Dupriet, A. -J., & Butel, M. -J. (2012). Microbiota and Allergy: From Dysbiosis to Probiotics. In C. Pereira (Ed.), *Allergic Diseases – Highlights in the Clinic, Mechanisms and Treatment* (pp. 413434). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/26234>
- [9] Bloomfield, S. F., Rook, G. A., Scott, E. A., Shanahan, F., Stanwell-Smith, R., & Turner, P. (2016). Time to abandon the hygiene hypothesis: new perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspectives in Public Health*, 136(4), 213–224. <https://doi.org/10.1177/1757913916650225>
- [10] Geddes, L. (2016, July 8). We need a new approach to avoiding allergies. *BBC.FUTURE*. <https://www.bbc.com/future/article/20160708-we-need-a-new-approach-to-avoiding-allergies>
- [11] Bengmark, S. (2013). Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research*, 69(1), 87–113. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.09.002>
- [12] Josefowicz, S. Z., Niec, R. E., Kim, H. Y., Treuting, P., Chinen, T., Zheng, Y., Umetsu, D. T., & Rudensky, A. Y. (2012). Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal T<sub>H</sub>2 inflammation. *Nature*, 482(7385), 395–399. <https://doi.org/10.1038/nature11772>
- [13] Barczyńska, R., Śliżewska, K., Libudzisz, Z., & Litwin M. (2013). Rola mikroflory jelit w utrzymaniu prawidłowej masy ciała [The role of intestinal microorganisms to maintain a healthy body weight]. *Standardy medyczne/Pediatrics*, 1, 5562. [in Polish].
- [14] Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, 21(29), 8787–8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- [15] Lapshin, O., & Odinets, M. (2014). Kyshkova mikroflora: vplyv na zdorovia liudyny [Intestinal Microflora: Health Effects]. *Liky Ukrainy*, (78), 3033. [in Ukrainian].
- [16] Szachta, P., Bartnicka, A., & Gałęcka, M. (2016). Microbiota – a key to healing the gastrointestinal tract? *Pomeranian Journal of Life Sciences*, 62(1), 2124.
- [17] Tkach, S., Tymoshenko, O., & Dorofeyeva, A. (2016). Rol kyshkovoi mikroflory u rozvytku ozhyrinnia ta insulinorezystentnosti [Involvement of gut microbiota in the development of obesity and insulin resistance]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia*, (1), 716. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.1\(53\).2016.75590](https://doi.org/10.24026/1818-1384.1(53).2016.75590) [in Ukrainian].
- [18] Di Mauro, A., Neu, J., Riezzo, G., Raimondi, F., Martinelli, D., Francavilla, R., & Indrio, F. (2013). Gastrointestinal function development and microbiota. *Italian Journal of Pediatrics*, 39, 15. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-15>
- [19] Peterson, L. W., & Artis, D. (2014). Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, 14(3), 141–153. <https://doi.org/10.1038/nri3608>
- [20] Holt, P. G., & Sly, P. D. (2007). Prevention of allergic respiratory disease in infants: current aspects and future perspectives. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 7(6), 547–555. <https://doi.org/10.1097/aci.0b013e3282f14a17>
- [21] Riiser, A. (2015). The human microbiome, asthma, and allergy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 11(35). <https://doi.org/10.1186/s13223-015-0102-0>
- [22] Bridgman, S. L., Kozyrskyj, A. L., Scott, J. A., Becker, A. B., & Azad, M. B. (2016). Gut microbiota and allergic disease in children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 116(2), 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.10.001>
- [23] Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell*, 157(1), 121–141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
- [24] Romagnani, S. (2006). Regulation of the T cell response. *Clinical & Experimental Allergy*, 36(11), 1357–1366. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02606.x>
- [25] Akdis, M. (2006). Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Current Opinion in Immunology*, 18(6), 738–744. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2006.06.003>
- [26] Gregorczyk-Maślanka, K., Kurzawa, R. (2016). Mikrobiota organizmu ludzkiego i jej wpływ na homeostazę immunologiczną – część I [Human microbiota. The impact on immune homeostasis – part I]. *Allergia Astma Immunologia*, 21(3), 146150. [in Polish].
- [27] Noval Rivas, M., Burton, O. T., Wise, P., Charbonnier, L. -M., Georgiev, P., Oettgen, H. C., Rachid, R., & Chatila, T. A. (2015). Regulatory T Cell Reprogramming toward a Th2-Cell-like Lineage Impairs Oral Tolerance and Promotes Food Allergy. *Immunity*, 42(3), 512–523. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.004>
- [28] Kalliomäki, M. (2009). Le rôle du microbiote dans l'allergie [The Role of Microbiota in Allergy]. *Annales Nestlé (Ed. Française)*, 67(1), 19–26. <https://doi.org/10.1159/00022312> [in French].
- [29] Lee, J. -B., Chen, C. -Y., Liu, B., Muggel, L., Angkasekwinai, P., Facchinetti, V., Dong, C., Liu, Y. -J., Rothenberg, M. E., Hogan, S. P., Finkelman, F. D., & Wang, Y. -H. (2016). IL-25 and CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>2 cells enhance type 2 innate lymphoid cell-derived IL-13 production, which promotes IgE-mediated experimental food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(4), 12161225.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.019>
- [30] Penders, J., Gerhold, K., Thijs, C., Zimmermann, K., Wahn, U., Lau, S., & Hamelmann, E. (2014). New insights into the hygiene hypothesis in allergic diseases. *Gut Microbes*, 5(2), 239–244. <https://doi.org/10.4161/gmic.27905>
- [31] Wesemann, D. R., & Nagler, C. R. (2016). The Microbiome, Timing, and Barrier Function in the Context of Allergic Disease. *Immunity*, 44(4), 728–738. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.002>
- [32] Geuking, M. B., Cahenzli, J., Lawson, M. A. E., Ng, D. C. K., Slack, E., Hapfelmeier, S., McCoy, K. D., & Macpherson, A. J. C. (2011). Intestinal Bacterial Colonization Induces Mutualistic Regulatory T Cell Responses. *Immunity*, 34(5), 794–806. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.03.021>
- [33] Fujimura, K. E., & Lynch, S. V. (2015). Microbiota in Allergy and Asthma and the Emerging Relationship with the Gut Microbiome. *Cell Host & Microbe*, 17(5), 592–602. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.007>
- [34] Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T. A., Nakato, G., Takahashi, D., Nakanishi, Y., Uetake, C., Kato, K., Kato, T., Takahashi, M., Fukuda, N. N., Murakami, S., Miyachi, S., Hino, S., Atarashi, K., Onawa, S., Fujimura, Y., Lockett, T., ... Ohno, H. (2013). Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*, 504(7480), 446–450. <https://doi.org/10.1038/nature12721>
- [35] Durkin, H. G., Bazin, H., & Waksman, B. H. (1981). Origin and fate of IgE-bearing lymphocytes. I. Peyer's patches as differentiation site of cells. Simultaneously bearing IgA and IgE. *The Journal of Experimental Medicine*, 154(3), 640–648. <https://doi.org/10.1084/jem.154.3.640>
- [36] Osborn, D. A., & Sinn, J. K. (2013). Probiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006474.pub3>
- [37] Szczepankiewicz, A. (2017). Rola mikrobiomu w chorobach alergicznych [The role of microbiome in allergy]. *Allergia*, (1), 58.
- [38] Anukam, K. C., & Reid, G. (2007). Probiotics: 100 years (1907-2007) after Elie Metchnikoff's Observations. In A. Méndez-Vilas (Ed.), *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology* (pp. 466474). Badajoz: FORMATEX 2007. <https://pdfs.semanticscholar.org/b91e/475ffa4153383dc-3734621c9c09c449999a9.pdf>
- [39] Kalinichenko, S. V., Korotkykh, O. O., & Tishchenko, I. Yu. (2016). Suchasni napriamky stvorennia ta udoskonalennia probiotykyv [The topical areas of creation and improvement of probiotics (review)]. *Ukrainskyi biofarmatevtychnyi zhurnal*, (1), 410. [in Ukrainian].
- [40] (2012). Probiotiki i prebiotiki. Obschchie prakticheskie rekomendatsii Vsemirnoi gastroenterologicheskoi organizatsii (2011) [Probiotics and prebiotics. General practical recommendations of the World Gastroenterological Organization (2011)]. *Liky Ukrainy*, (7), 3443. [in Russian].
- [41] Marushko, Iu. V., & Asonov, A. O. (2018). Obgruntuvannia zastosuvannia synbiotyky Optilakt Maluk® u pediatrichnii praktitsi [Justification of the use of the synbiotic Optilakt Maluk in pediatric practice]. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva ta hinekologii*, 12(1), 4350. [in Ukrainian].
- [42] Kordon, T. I. (2014). Prytyspy stvorennia, mekhanizm dii ta klinichne zastosuvannia probiotykyv (Ohliad) [Creation principles, mechanism of action and clinical application of probiotics (review)]. *Annals of Mechnikov Institute*, (2), 816. [in Ukrainian].
- [43] Korniienko, E. A. (2015). Mikrobiota kishchynnik i vozmozhnosti probioticheskoi terapii pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishchynnik [Intestinal microbiota and potentials for the probiotic therapy in inflammatory bowel diseases]. *Farmateka*, (2), 3943. [in Russian].
- [44] Rachid, R., & Chatila, T. A. (2016). The role of the gut microbiota in food allergy. *Current Opinion in Pediatrics*, 28(6), 748–753. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000427>
- [45] Huang, Y. J., Marsland, B. J., Bunyavanich, S., O'Mahony, L., Leung, D. Y. M., Muraro, A., & Fleisher, T. A. (2017). The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities 2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(4), 1099–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.007>
- [46] Heng, N. C. K., Haji-Ishak, N. S., Kalyan, A., Wong, A. Y. C., Lovric, M., Bridson, J. M., Artamonova, J., Stanton, J. -A. L., Wescombe, P. A., Burton, J. P., Cullinan, M. P., & Tagg, J. R. (2011). Genome Sequence of the Bacteriocin-Producing Oral Probiotic *Streptococcus salivarius* Strain M18. *Journal of Bacteriology*, 193(22), 6402–6403. <https://doi.org/10.1128/jb.06001-11>



- [47] Özdemir, Ö. (2010). Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clinical & Experimental Immunology*, 160(3), 295–304. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04109.x>
- [48] Shyrobokov, V. P., Yankovsky, D. S., & Dymont, H. S. (2014). Mikrobiom liudyny ta suchasni metody yoho ozdorovlennia [Human microbiom and modern methods of its sanitation]. *Infektsiini khvoroby*, (2), 6469. [in Ukrainian].
- [49] Macia, L., Thorburn, A. N., Binge, L. C., Marino, E., Rogers, K. E., Maslowski, K. M., Vieira, A. T., Kranich, J., & Mackay, C. R. (2012). Microbial influences on epithelial integrity and immune function as a basis for inflammatory diseases. *Immunological Reviews*, 245(1), 164–176. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2011.01080.x>
- [50] Grosdemange, A. (2014). Impact du microbiote intestinal sur le système immunitaire de l'enfant. [Doctoral thesis, Université de Lorraine]. Archive ouverte de l'Université de Lorraine. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731902>
- [51] Rigaux, P., Daniel, C., Hisbergues, M., Muraille, E., Hols, P., Pot, B., Pestel, J., & Jacquet, A. (2009). Immunomodulatory properties of *Lactobacillus plantarum* and its use as a recombinant vaccine against mite allergy. *Allergy*, 64(3), 406–414. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01825.x>
- [52] Repa, A., Grangette, C., Daniel, C., Hochreiter, R., Hoffmann-Sommergruber, K., Thalhamer, J., Kraft, D., Breiteneder, H., Mercenier, A., & Wiedermann, U. (2003). Mucosal co-application of lactic acid bacteria and allergen induces counter-regulatory immune responses in a murine model of birch pollen allergy. *Vaccine*, 22(1), 87–95. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(03\)00528-0](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00528-0)
- [53] Barletta, B., Rossi, G., Schiavi, E., Butteroni, C., Corinti, S., Boirivant, M., & Di Felice, G. (2013). Probiotic VSL#3-induced TGF- $\beta$  ameliorates food allergy inflammation in a mouse model of peanut sensitization through the induction of regulatory T cells in the gut mucosa. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(12), 2233–2244. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300028>
- [54] Isolauri, E., Rautava, S., Kalliomäki, M., Kirjavainen, P., & Salminen, S. (2002). Role of probiotics in food hypersensitivity. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2(3), 263–271. <https://doi.org/10.1097/00130832-200206000-00018>
- [55] Kim, J. Y., Choi, Y. O., & Ji, G. E. (2008). Effect of Oral Probiotics (*Bifidobacterium lactis* AD011 and *Lactobacillus acidophilus* AD031) Administration on Ovalbumin-Induced Food Allergy Mouse Model. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 18(8), 1393–1400.
- [56] Feleszko, W., Jaworska, J., Rha, R. -D., Steinhausen, S., Avagyan, A., Jaudszus, A., Ahrens, B., Gronenberg, D. A., Wahn, U., & Hamelmann, E. (2007). Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 37(4), 498–505. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02629.x>
- [57] Charalampopoulos, D., & Rastall, R. A. (2012). Probiotics in foods. *Current Opinion in Biotechnology*, 23(2), 187–191. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2011.12.028>
- [58] Klewicka, E., Cukrowska, B., Libudzisz, Z., Slizewska, K., & Motyl, I. (2011). Changes in gut microbiota in children with atopic dermatitis administered the bacteria *Lactobacillus casei* DN-114001. *Polish Journal of Microbiology*, 60(4), 329–333.
- [59] Nedelska, S. M., Kuznietsova, O. D., Shevchenko, O. O., Kizilova, I. A., & Kolesnyk, O. Y. (2017). Efektyvnist probiotykyv u kompleksnii terapii atopichnoho dermatytu u ditei [Effectiveness of probiotics in combined therapy of atopic dermatitis]. *Sovremennaya pediatriya*, 4(84), 7780. [in Ukrainian].
- [60] da Costa Baptista, I. P., Accioly, E., & de Carvalho Padilha, P. (2013). Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis: a literature review. *Nutricion Hospitalaria*, 28(1), 1626. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.1.6207>
- [61] Rosenfeldt, V., Benfeldt, E., Nielsen, S. D., Michaelsen, K. F., Jeppesen, D. L., Valerius, N. H., & Paerregaard, A. (2003). Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(2), 389–395. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.389>
- [62] Betsi, G. I., Papadavid, E., & Falagas, M. E. (2008). Probiotics for the Treatment or Prevention of Atopic Dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 9(2), 93–103. <https://doi.org/10.2165/00128071-200809020-00002>
- [63] Gerasimov, S. V., Vasjuta, V. V., Myhovyh, O. O., & Bondarchuk, L. I. (2010). Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *American Journal of Clinical Dermatology*, 11(5), 351–361. <https://doi.org/10.2165/11531420-000000000-00000>
- [64] Han, Y., Kim, B., Ban, J., Lee, J., Kim, B. J., Choi, B. S., Hwang, S., Ahn, K., & Kim, J. (2012). A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*, 23(7), 667–673. <https://doi.org/10.1111/pai.12010>
- [65] Hattori, K., Yamamoto, A., Sasai, M., Taniuchi, S., Kojima, T., Kobayashi, Y., Iwamoto, H., Namba, K., & Yaeshima, T. (2003). Effects of administration of bifidobacteria on fecal microflora and clinical symptoms in infants with atopic dermatitis. *Arerugi*, 52(1), 20–30. [in Japanese].
- [66] Kalliomäki, M., Salminen, S., Poussa, T., Arvilommi, H., & Isolauri, E. (2003). Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 361(9372), 1869–1871. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13490-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13490-3)
- [67] Cabana, M. D. (2011). Early Probiotic Supplementation for the Prevention of Atopic Disease in Newborns. *Bioscience and Microflora*, 30(4), 129–133. <https://doi.org/10.12938/bifidus.30.129>
- [68] Rueter, K., Prescott, S. L., & Palmer, D. J. (2015). Nutritional approaches for the primary prevention of allergic disease: An update. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 51(10), 962–969. <https://doi.org/10.1111/jpc.12951>
- [69] Smith-Norowitz, T. A., & Bluth, M. H. (2016). Probiotics and diseases of altered IgE regulation: A short review. *Journal of Immunotoxicology*, 13(2), 136–140. <https://doi.org/10.3109/1547691x.2015.1044053>
- [70] Taylor, A. L., Dunstan, J. A., & Prescott, S. L. (2007). Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(1), 184–191. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.08.036>
- [71] Muraro, A., Halken, S., Arshad, S. H., Beyer, K., Dubois, A. E. J., Du Toit, G., Eigenmann, P. A., Grimshaw, K. E. C., Hoest, A., Lack, G., O'Mahony, L., Papadopoulos, N. G., Panesar, S., Prescott, S., Roberts, G., de Silva, D., Venter, C., Verhasselt, V., Akdis, A. C., ... EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. (2014). EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*, 69(5), 590–601. <https://doi.org/10.1111/all.12398>
- [72] Morelli, L., & Capurso, L. (2012). FAO/WHO Guidelines on Probiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46, S1–S2. <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e318269fdd5>
- [73] Azad, M. B., Coneys, J. G., Kozyrskyj, A. L., Field, C. J., Ramsey, C. D., Becker, A. B., Friesen, C., Abou-Setta, A. M., & Zarychanski, R. (2013). Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 347, Article f6471. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6471>
- [74] Ismail, I. H., Licciardi, P. V., & Tang, M. L. (2013). Probiotic effects in allergic disease. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 49(9), 709–715. <https://doi.org/10.1111/jpc.12175>
- [75] Nermes, M., Salminen, S., & Isolauri, E. (2013). Is There a Role for Probiotics in the Prevention or Treatment of Food Allergy? *Current Allergy and Asthma Reports*, 13(6), 622–630. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0381-9>
- [76] Tang, R. -B., Chang, J. -K., & Chen, H. -L. (2015). Can probiotics be used to treat allergic diseases? *Journal of the Chinese Medical Association*, 78(3), 154–157. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2014.08.015>
- [77] Sierra, C., Bernal, M. -J., Blasco, J., Martínez, R., Dalmau, J., Ortuño, I., Espin, B., Vasallo, M. -I., Gil, D., Vidal, M. -L., Infante, D., Leis, R., Maldonado, J., Moreno, J. -M., & Román, E. (2014). Probiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only probiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 54(1), 89–99. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0689-9>
- [78] Fiocchi, A., Pawankar, R., Cuello-Garcia, C., Ahn, K., Al-Hammadi, S., Agarwal, A., Beyer, K., Burks, W., Canonica, G. W., Ebisawa, M., Gandhi, S., Kamenwa, R., Lee, B. W., Li, H., Prescott, S., Riva, J. J., Rosenwasser, L., Sampson, H., Spigler, M., ... Schünemann, H. J. (2015). World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organization Journal*, 8(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0055-2>
- [79] Szachta, P., & Gałęcka, M. (2016). Od jelita do alergii. In M. Jarosz (Ed.), *Alergie pokarmowe* (pp. 132140). Pzwl. <https://docplayer.pl/25520075-Od-jelita-do-alergii-czyli-znaczenie-bariery-jelitowej-w-chorobach-alergiczych.html> [in Polish].