

Probiotyki – preparaty modyfikujące mikroflorę jelitową i ich zastosowanie

Probiotics – preparations modifying the intestinal microflora and their application

Paulina Broła^{1,2}, Maria Sroka¹, Aleksandra Woś^{1,2}, dr hab. n. farm. Łukasz Szeleszczuk³, dr n. farm. Monika Zielińska-Pisklak^{4*}, prof. dr hab. Marcin Sobczak⁴

¹ Studenckie Koło Naukowe „Free radicals” przy Zakładzie Chemii Fizycznej

Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Studenckie Koło Naukowe „Spectrum” przy Katedrze Chemii Analitycznej i Biomateriałów

Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴ Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra Chemii Analitycznej i Biomateriałów, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

■ **Słowa kluczowe:** probiotyk, prebiotyk, synbiotyk, mikroflora.

■ **Keywords:** probiotic, prebiotic, synbiotic, microflora.

■ **Abstract:** Preparations modifying the composition of the intestinal microflora are among the most frequently chosen products available in pharmacies. Although they seemingly constitute a homogeneous group of preparations, after careful analysis it turns out that there is a large diversity in the form of administration, qualitative and quantitative composition and the status of the product (drug products, dietary supplements). This article presents information on the intestinal microflora, its role and modification method, as well as the characteristics of the most important and most commonly used probiotics. Attention was also paid to selected practical aspects, including the influence of the dosage form and storage conditions on the effectiveness of probiotics, as well as possible side effects.

■ Wprowadzenie

Mikroflora to złożona pod względem biologicznym grupa charakterystycznych mikroorganizmów zasiedlających określone obszary, m.in. ludzkiego organizmu, takie jak np. jelito grube, pochwa, skóra, jama ustna itp. W organizmie człowieka to mikroflora jelitowa jest najbardziej liczna i różnorodna. Skład flory jelitowej ustala się do dwóch lat po urodzeniu [1]. Obecnie podejmuje się próby modyfikacji lub odbudowy mikroflory jelitowej w celu profilaktyki lub leczenia niektórych schorzeń. Modyfikacja mikroflory jelitowej odbywa się za pomocą probiotyków, prebiotyków oraz synbiotyków, których nazwy często są stosowane zamiennie, co nie jest właściwe, gdyż nie są to preparaty tożsame. Poniżej przedstawiono definicje tych produktów:

- **Probiotyki** stanowią żywe mikroorganizmy mające zapewnić korzyści zdrowotne po spożyciu, zwykle przez modyfikację i poprawę flory jelitowej lub przywrócenie jej prawidłowego stanu [2].
- **Prebiotyki** według definicji FAO/WHO to „substancje nieprzyswajalne, które po spożyciu powodują wybiórczą stymulację wzrostu lub aktywności ograniczonej liczby bakterii żyjących w jelicie grubym i w efekcie wpływają korzystnie na zdrowie gospodarza” [3].
- **Synbiotyki** są połączeniem probiotyku i prebiotyku w jednym preparacie. Mają działanie synergistyczne, a ich podawanie prowadzi do poprawy aktywności mikroflory [4].
Od niedawna popularne są również tzw. **postbiotyki**; to substancje produkowane przez mi-

krórganizmy probiotyczne, które wykazują działanie prozdrowotne u osoby je przyjmującej [5].

Najważniejsze znaczenie i najszersze zastosowanie medyczne z przedstawionych wyżej rodzajów preparatów modyfikujących florę jelita mają probiotyki. Z tego względu tematyka niniejszego artykułu skupiona jest głównie na wspomnianych produktach oraz mikroorganizmach, które wchodzi w ich skład, a także aspektach dotyczących ich produkcji. Przedstawione zostaną również jednostki chorobowe, w których ten typ preparatów jest z powodzeniem stosowany.

■ Charakterystyka mikroorganizmów najczęściej stosowanych w produkcji probiotyków

Szczepy probiotyczne powinny być charakteryzowane nie tylko na podstawie rodzaju, czy gatunku, do którego należą, ale przede wszystkim na podstawie przynależności do szczepu, czyli do określonego zbioru mikroorganizmów, posiadającego cechy tzw. szczepu wzorcowego (syn. szczep referencyjny, szczep odniesienia). Wspomnianą przynależność oznacza się przez umieszczenie odpowiedniego **symbolu literowo-cyfrowego** obok nazwy gatunku i symbolu szczepu. Właściwości i charakterystyczne działanie danego probiotyku zależą od szczepu, do którego należą mikroorganizmy go tworzące. Każdy szczep powinien być traktowany indywidualnie, a potwierdzenie skuteczności danego szczepu nie może być także potwierdzeniem skuteczności innych szczepów danego gatunku.

Działanie probiotyczne posiadają bakterie wytwarzające kwas mlekowy, takie jak należące do rodzaju *Lactobacillus* gatunki: *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *L. casei*, a także rodzaj *Bifidobacterium* (*B. animalis*, *B. lactis*), gatunek *Bacillus coagulans* oraz drożdże gatunku *Saccharomyces boulardii* [2].

Lactobacillus są pałeczkami Gram-dodatnimi wytwarzającymi kwas mlekowy z cukrów. Kwas mlekowy obniża pH, co zapobiega nadmiernemu rozwojowi drobnoustrojów chorobotwórczych.

Przedstawiciele rodzaju *Lactobacillus* tworzą biofilm w mikroflorze pochwy i jelit, dzięki któremu mogą przetrwać w trudnych warunkach środowiskowych i utrzymać wystarczającą populację [6]. *Lactobacillus* i organizm ludzki wykazują wzajemną zależność komensalistyczną; pałeczki kwasu mlekowego chronią organizm gospodarza przed potencjalną inwazją patogenów, otrzymując w zamian składniki odżywcze. Bakterie tego rodzaju nie wytwarzają przetrwalników (syn. endospor), przez co są mało odporne na zmiany warunków zewnętrznych.

Bifidobacterium to pałeczkowate bakterie Gram-dodatnie należące do jednego z głównych rodzajów bakterii tworzących mikroflorę przewodu żołądkowo-jelitowego u ssaków; są to pierwsze bakterie kolonizujące przewód pokarmowy noworodków [7].

Bacillus z kolei jest rodzajem, do którego należy szczep probiotycznych bakterii – *B. coagulans*. Wytwarza on przetrwalniki, dlatego jest znacznie bardziej odporny na działanie soku żołądkowego i soli kwasów żółciowych. Hamuje wzrost drobnoustrojów patogennych. Aktywacja endospor zachodzi dopiero w jelicie grubym [8].

Saccharomyces natomiast jest rodzajem drożdży, z których właściwości probiotyczne posiada gatunek *S. boulardii*; wykazuje on naturalną oporność na antybiotyki, z wyjątkiem niektórych chinolonów oraz leków przeciwgrzybiczych i nie ulega trawieniu.

Wybór szczepów probiotycznych, a także ich dawka w postaci CFU (ang. *colony-forming unit*, jednostka tworząca kolonię) zależy od wskazań do przyjmowania preparatu, np. dawka jednorazowa *Lactobacillus* w przypadku zapobiegania biegunce poantybiotykowej wynosi 1010 CFU i jest podawana dwa razy na dobę [9]. **Aktualne wytyczne do stosowania probiotyków o udowodnionym korzystnym działaniu na organizm człowieka w konkretnych przypadkach klinicznych nie są spójne pomiędzy poszczególnymi organizacjami.** Zalecenia wg WGO (ang. *World Gastroenterology Organisa-*

tion), ACG (ang. *American College of Gastroenterology*), ESPGHAN (ang. *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) przedstawia tab. 1.

Mimo że probiotyki są stosowane w schorzeniach takich jak: zakażenia *Clostridium difficile*, biegunce podróźnych, zespole jelita drażliwego, wrzodziejącym zapaleniu jelita, chorobie Leśniowskiego-Crohna, zaparciach czynnościowych, autyzmie [10], chorobie Alzheimera czy atopowym zapaleniu skóry, to wciąż nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających ich skuteczność w walce z tymi schorzeniami [11,12].

Skuteczność probiotyków zależy od liczby żywych i aktywnych komórek bakterii probiotycznych przypadających na dawkę preparatu. Z tego względu ważne jest, aby utrzymać wysoką przeżywalność bakterii podczas produkcji oraz przechowywania. Najbardziej korzystną temperaturą dla rozwoju większości bakterii probiotycznych jest 37-43°C, w przypadku zastosowania wyższej temperatury czas ekspozycji musi być odpowiednio skrócony.

W celu zwiększenia skuteczności probiotyków wykorzystywana jest **mikroenkapsulacja**, która ma na celu zapewnienie kontrolowanego

Tabela 1. Szczepy wskazane do stosowania w danych dolegliwościach wg WGO, ACG oraz ESPGHAN

Wskazanie do stosowania	Szczepy dostępne na polskim rynku
Zmniejszenie ryzyka biegunki związanej z antybiotykoterapią	<p>Dorośli WGO zaleca stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus</i> GG • <i>Lactobacillus casei</i> DN114 • <i>Lactobacillus bulgaricus</i> • <i>Streptococcus thermophilus</i> • <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 • <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 [26] <p>ACG zaleca stosowanie probiotyków, nie podając nazw konkretnych szczepów.</p> <p>Dzieci ESPGHAN zaleca stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus</i> GG • <i>Saccharomyces boulardii</i> [27].
Leczenie ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego	<p>Dorośli WGO nie zaleca stosowania probiotyków [9,10]. ACG poleca stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus</i> GG • <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 <p>Dzieci ESPGHAN zaleca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus</i> GG • <i>Saccharomyces boulardii</i> • <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 [28,29]
Zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych przy leczeniu <i>H. pylori</i> oraz zwiększenie szansy na eradykację	<p>Dorośli Maastricht V/Florence Consensus Report¹ zaleca stosowanie niektórych probiotyków, m.in. <i>Saccharomyces boulardii</i> [30].</p>

¹Uzgodnienia europejskie opublikowane w 2012 r., znane jako uzgodnienie Maastricht IV/Florencja dot. Zasad postępowania przy zakażeniu *Helicobacter pylori*.

uwalniania bakterii w przewodzie pokarmowym. Polega ona na powlekanii komórek polisacharydami, które chronią mikroorganizmy przed szkodliwymi czynnikami zewnętrznymi, takimi jak np. sok żołądkowy. Proces ten umożliwia również zwiększenie przeżywalności bakterii podczas przechowywania. Czasami produkty probiotyczne są suszone w celu zwiększenia przeżywalności bakterii i wydłużenia terminu przydatności do spożycia preparatu. Najczęściej wykorzystywana jest **liofilizacja**, która polega na suszeniu produktu w obniżonej temperaturze; najpierw należy produkt zamrozić, a następnie wysuszyć przez sublimację pod zmniejszonym ciśnieniem.

Poziom tlenu w opakowaniu powinien być jak najniższy, aby utrzymać wysoką liczbę żywych komórek. Tlen jest szkodliwy dla większości mikroorganizmów probiotycznych, zmniejsza ich przeżywalność i hamuje wzrost, ponieważ większość wspomnianych gatunków to beztlenowce. Wrażliwość na tlen jest różna u poszczególnych gatunków i szczepów probiotycznych. Niektóre probiotyki wymagają przechowywania w lodówce [13]. Wynika to z faktu, iż takie warunki zostały ustalone i potwierdzone przez producenta jako optymalne do zapewnienia wysokiej jakości produktu. Przy przechowywaniu tego typu preparatów należy szczególnie przestrzegać zaleceń producenta dotyczących warunków przechowywania, gdyż dla niektórych produktów optymalna jest temperatura pokojowa (18-25°C).

Niewiele szczepów bakterii probiotycznych jest w stanie przeżyć w silnie kwasowym pH żołądka, a brak wrażliwości na kwas solny jest cechą rzadko spotykaną. **Wykazano, że tabletki i kapsułki dojelitowe zapewniają wysoką ochronę przed negatywnym wpływem kwasowego środowiska w żołądku.** Większość postaci leku nie zapewnia jednak wspomnianej ochrony, dlatego skuteczność probiotyków w postaciach innych niż postaci dojelitowe jest wątpliwa [14]. Wyjątkiem jest *Saccharomyces boulardii*; wykazano, że jest on w stanie przetrwać

w kwasowym środowisku żołądka. Dowodem na to jest obecność żywych komórek grzyba w kale pacjentów [21].

■ Status probiotyków (suplement diety/produkt leczniczy)

Większość produktów dostępnych na rynku zawierających bakterie probiotyczne ma status suplementu diety. Jedynie nieliczne preparaty zarejestrowane są jako produkty lecznicze. Przykłady szczepów znajdujących się w sprzedaży na polskim rynku farmaceutycznym i ich status przedstawia tab. 2.

Bardzo trudne jest określenie wielkości rynku suplementów diety zawierających żywe bakterie probiotyczne. Oddzielnym zagadnieniem jest określenie, ile z tych preparatów stanowią suplementy diety zawierające szczepy bakterii o udowodnionym działaniu; wiele produktów oznakowanych jako probiotyki zawiera szczepy, które nie mają udowodnionego klinicznie ani działania probiotycznego, ani bezpieczeństwa [15]. Porównanie cech preparatów probiotycznych zarejestrowanych jako produkty lecznicze oraz suplementy diety przedstawia tab. 3.

Wydając pacjentowi produkt leczniczy, farmaceuta może mieć pewność co do jego działania. Natomiast takiej pewności nie możemy mieć, jeśli sięgamy po suplement diety, co wykazał raport Najwyższej Izby Kontroli z 2017 r. [16]; „na jedenaście badanych prób, w czterech próbkach suplementów diety z grupy probiotyków stwierdzono obecność niewykazanych w składzie szczepów drobnoustrojów. Również w czterech próbkach poddanych badaniu stwierdzono niższą, niż deklarowaną na opakowaniu, liczbę bakterii probiotycznych. Co więcej, w jednej próbce wykryto zanieczyszczenie produktu – obecność bakterii chorobotwórczych z grupy *Enterococcus faecium*, czyli tzw. bakterii kałowych.”

Naukowcy z Narodowego Instytutu Leków oceniali zawartość żywych bakterii w okresie przydatności do spożycia. Choć przebadano 26 suplementów diety, mających zawierać żywe

Tabela 2. Przykładowe szczepy w preparatach probiotycznych [31-36]

Szczep	Status preparatu	Postać leku	Dawka [CFU lub mg]
1. <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011 2. <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052	produkt leczniczy	kapsułki twarde	2 x 10 ⁹ CFU
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> : • Pen – 40% • E/N – 40% • Oxy – 20%	produkt leczniczy	– proszek do sporządzania zawiesiny doustnej – kapsułki twarde	2 x 10 ⁶ CFU
1. <i>Lactobacillus fermentum</i> 2. <i>Lactobacillus delbrueckii</i>	produkt leczniczy	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej	10 x 10 ⁹ CFU
<i>Saccharomyces boulardii</i> : • CNCM I-745	produkt leczniczy	– proszek do sporządzania zawiesiny doustnej – kapsułki twarde	250 mg
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	suplement diety	fiolka z płynem i proszkiem	6 x 10 ⁹ CFU
1. <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 2. <i>Saccharomyces boulardii</i>	suplement diety	kapsułki otwierane	1,5 x 10 ⁹ CFU <i>L. rhamnosus</i> 5 x 10 ⁹ CFU <i>S. boulardii</i>
<i>Streptococcus salivarius</i> K12	suplement diety	pastylki do ssania	2,5 x 10 ⁹ CFU
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	suplement diety	krople	1x 10 ⁸ CFU (5 kropli)
1. <i>Bifidobacterium bifidum</i> 2. <i>Lactobacillus acidophilus</i> 3. <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 4. <i>Streptococcus thermophilus</i>	suplement diety	kapsułki	1,3 x 10 ⁹ CFU <i>B. bifidum</i> 1,3 x 10 ⁹ CFU <i>L. acidophilus</i> 1,0 x 10 ⁹ CFU <i>L. rhamnosus</i> 0,4 x 10 ⁹ CFU <i>S. thermophilus</i>
1. <i>Lactobacillus acidophilus</i> – 43,75% 2. <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> – 12,5% 3. <i>Bifidobacterium lactis</i> – 43,7 %	dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego	kapsułki twarde	1,6 x 10 ⁹ CFU łącznie wszystkich bakterii

bakterie probiotyczne, niestety aż 89% z nich nie posiadało odpowiedniej liczby żywych bakterii [18].

Wybierając preparat wieloskładnikowy, musimy także zwrócić uwagę na to, żeby była to kombinacja szczepów o udowodnionym klinicznie działaniu, ponieważ może się przecież zdarzyć sytuacja, że dane szczepy działają antagonistycznie i wtedy nie osiągniemy żadnej korzyści dla pacjenta [18].

■ Bezpieczeństwo stosowania i działania niepożądane

Probiotyki uznawane są za preparaty bezpieczne; w UE omawiane preparaty mają status „uznane-go domniemania bezpieczeństwa” (ang. *qualified presumption of safety*) [17], a w USA należą do grupy produktów „generalnie uznanych za bezpieczne” (ang. *generally recognized as safe, GRAS*) [18]. Jednym z nielicznych skutków ubocznych podawania probiotyków są wzdęcia, pojawiające się z częstotliwością między 1:1000 a 1:10000 przypadków [19]. Ryzyko zakażenia bakteriami probiotycznymi u dorosłych wynosi od 0,05% do 0,4% [20] i dotyczy praktycznie jedynie pacjentów ze zmniejszoną odpornością lub z cewnikami zakładanymi do dużych żył [21,22]. Czynnikiem ryzyka może być również podawanie probiotyków przez jejunostomię [23].

Produkty, które zawierają organizmy probiotyczne należące do grzybów, np. *Saccharomyces*

boulardii, nie powinny być podawane w połączeniu z lekami przeciwgrzybiczymi stosowanymi doustnie lub dożylnie [21]. Charakterystyki wielu produktów leczniczych nie zawierają informacji o jakichkolwiek przeciwwskazaniach dla kobiet w ciąży i karmiących [24,25]. Natomiast w innych przypadkach producent informuje, że przeprowadzone badania wpływu na rozrodczość są niewystarczające oraz nie ma danych dotyczących wpływu na laktację, w związku z czym nie zaleca się stosowania preparatu u kobiet w ciąży, a u kobiet karmiących należy rozważyć korzyści i ryzyko zastosowania [21].

■ Podsumowanie

Probiotyki są preparatami, po które bardzo często sięgają pacjenci w przypadku biegunek występujących przy antybiotykoterapii lub podczas leczenia ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego. Doradzając pacjentom w kwestii wyboru odpowiedniego preparatu, należy mieć na względzie, iż jego właściwości zależą przede wszystkim od szczepu, do którego należą mikroorganizmy w nim zawarte oraz od liczby żywych i aktywnych komórek drobnoustrojów probiotycznych przypadających na dawkę preparatu. Preparaty probiotyczne obecne na rynku mają najczęściej status suplementów diety lub środków specjalnego przeznaczenia spożywczego, rzadko – produktów leczniczych, przy czym jedynie ostatni typ preparatów ma potwierdzone i dostatecznie udokumen-

Tabela 3. Porównanie leków i suplementów diety wpływających na skład mikroflory [20]

Lek	Suplement diety
Szczepy o udowodnionym klinicznie działaniu	Można wśród nich spotkać szczepy, dla których nie ma badań na potwierdzenie wskazań do użycia, czy bezpieczeństwa stosowania.
Dokładne określenie pełnej nazwy szczepu	Niekiedy nazwy szczepów są oznaczone w sposób niepełny, nie wiemy, jaki to dokładnie szczep.
Producent gwarantuje trwałość preparatu w całym okresie przydatności do spożycia, co gwarantuje odpowiednią dawkę.	Często zdarza się, że skład jakościowy i ilościowy odbiega od deklarowanego przez producenta.

towne przez przeprowadzone badania klinicznie – działanie probiotyczne. Przy wydawaniu konkretnego preparatu należy poinformować pacjenta o sposobie jego przechowywania, gdyż warunki zewnętrzne wpływają na żywotność i aktywność oraz związane z nimi działanie probiotyczne mikroorganizmów w nim zawartych. © P

Autor korespondujący:
dr n. farm. Monika Zielińska-Pisklak
mpisklak@wum.edu.pl
Nadesłano: 07-10-2020

Piśmiennictwo:

- Sherwood L, Willey J, Woolverton, C. Prescott's Microbiology (9th ed.). New York: McGraw Hill. 2013;713–21.
- Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. 2001.
- Kochan P. Probiotyki w żywności. Właściwości zdrowotne i żywieniowe oraz wytyczne do ich oceny. Wyd. I Kraków: Polskie Towarzystwo Probiotyczne i Prebiotyczne, 2007.
- Markowiak P, Ślizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients* 2017;9(9):1021–1027.
- Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB i wsp. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J. Gastroenterol.* 2008;14(14):2142–2161.
- Petrova MI, Lievens E, Malik S i wsp. *Lactobacillus* species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front. Physiol.* 2015;6:81–85.
- Mayo B, van Sinderen D. *Bifidobacteria: Genomics and Molecular Aspects*. Caister Academic Press, 2010.
- Hyronimus B, Le Marrec C, Sassi H. Acid and bile tolerance of spore-forming lactic acid bacteria. *Int. J. Food Microbiol.* 2000;61:193–197.
- Guarner F, Sanders ME. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> [dostęp:19.12.2018].
- Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am. J. Gastroenterol.* 2016;111 602–622.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A i wsp. ESPGHAN Working Group for Probiotics & Prebiotics: Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016;62:495–506.
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel Di wsp. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014;59:132–152.
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I i wsp. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014;58:531–539.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA i wsp. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66:6–30.
- Parracho HMRT, Gibson GR, Knott F i wsp. A double blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *Int. J. Probiotics Prebiotics.* 2010;5:69–74.
- Näse L, Hatakka K, Savilahti E i wsp. Effect of Long-Term Consumption of a Probiotic Bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in Milk on Dental Caries and Caries Risk in Children. *Caries Res.* 2001;35:412–420.
- Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E i wsp. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013;47:139–147.
- Tripathi MK, Giri SK. Probiotic functional foods: Survival of probiotics during processing and storage. *J. Funct. Foods.* 2014;9:225–241.
- Caillard R, Lapointe N. In vitro gastric survival of commercially available probiotic strains and oral dosage forms. *Int. J. Pharm.* 2017;519:125–127.
- Winiarz D, Domańska K, Paluch K i wsp. Probiotyki a zdrowie – dziś i jutro. *Biul. Wydz. Farm. WUM,* 2017;10:86–94.
- <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-dopuszczaniu-do-obrotu-suplementow-diety.html>; [dostęp 27.12.2018 r.].
- <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qps.htm> [dostęp 27.12.2018].
- <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdccc/?set=GRASNotices> [dostęp 27.12.2018].
- [https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=7890-c;](https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=7890-c;[dostęp 23.02.2019].) [dostęp 23.02.2019].
- Cabana MD, Shane AL, Chao C i wsp. Probiotics in primary care pediatrics. *Clin. Pediatr.* 2006;45:405–410.
- NASPGHAN Nutrition Report Committee: Clinical Practice Guideline. Clinical efficacy of probiotics: Review of the evidence with focus on children. *J. Pediatr. Gastroenterol.* 2006;43(4):550–557.
- Tomas DW, Greer F. American Academy of Pediatrics: Clinical report: Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010;126(6):1217–1231.
- Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;83:1256–1264.
- [https://gdziepolec.blob.core.windows.net/product-documents/doc20847/lacidofil-dokument.pdf;](https://gdziepolec.blob.core.windows.net/product-documents/doc20847/lacidofil-dokument.pdf;[dostęp 23.02.2019].) [dostęp 23.02.2019].
- [https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=3663-c;](https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=3663-c;[dostęp 23.02.2019].) [dostęp 23.02.2019].
- [https://rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/](https://rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/[dostęp 29.12.2018]) [dostęp: 29.12.2018]
- [http://www.dicoflor.pl/pl/produkty/dicoflor-complex-w-fiolkach/](http://www.dicoflor.pl/pl/produkty/dicoflor-complex-w-fiolkach/[dostęp 29.12.2018]) [dostęp: 29.12.2018]
- [http://enteromax.pl/](http://enteromax.pl/[dostęp 29.12.2018]) [dostęp: 29.12.2018]
- [https://www.biogaia.pl/produkty/kropke/](https://www.biogaia.pl/produkty/kropke/[dostęp 29.12.2018]) [dostęp: 29.12.2018]
- [http://www.nordfarm.pl/produkty/4-lacti/](http://www.nordfarm.pl/produkty/4-lacti/[dostęp 29.12.2018]) [dostęp: 29.12.2018]
- [http://www.krotex.pl/dla-pacjentow/trilac-20.htm](http://www.krotex.pl/dla-pacjentow/trilac-20.htm[dostęp 29.12.2018]) [dostęp: 29.12.2018]