

Przesłanki personalizowanej probiotykoterapii w praktyce lekarskiej

Rationales for Personalized Probiotic Therapy in Medical Practice

dr hab. n. med. Agnieszka Skowrońska, prof. UWM¹, dr inż. Anna Majkowska²,
dr Ewelina Sosnowska-Turek³, dr Marcin Dzioba⁴, prof. dr hab. n. med. Dariusz Sitkiewicz⁵,
prof. dr hab. n. med. Grażyna Sygitowicz⁵

¹Katedra Fizjologii i Patofizjologii Człowieka i prodziekan Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

²Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie, Oddział Nauk o Żywności

³Probios Sp. z o.o., Olsztyn

⁴UZP Zdrowie Sp. z o.o., Warszawa

⁵Zakład Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Nr art. GP.202304.03 © ®

■ **Słowa kluczowe:** mikrobiom jelitowy, enterotypy, probiotykoterapia, personalizacja.

■ **Streszczenie:** W ostatnich latach opublikowano szereg badań mikrobioty jelitowej rozmaitych populacji z wielu części świata. Zaobserwowano znaczące różnice międzysobnicze w składzie taksonomicznym, poziomie różnorodności, liczebności oraz aktywności metabolicznej. Rozbieżności te przypisuje się czynnikom wewnętrznym, takim jak: enterotyp jelitowy czy wskaźnik BMI pacjenta oraz czynnikom zewnętrznym, takim jak: styl życia, poziom aktywności fizycznej, przynależność etniczną, zwyczaje dietetyczne oraz kulturowe. Złożoność stosowania probiotyków w sytuacjach klinicznych komplikuje fakt istnienia wewnątrzsobniczych oraz międzysobniczych różnic taksonomicznych i funkcjonalnych w obszarze mikrobioty jelitowej. Labilność na poziomie produktu oraz biocenozy układu pokarmowego pacjenta stanowi przesłankę do wykorzystania personalizacji w procesie doboru probiotyków do zastosowań medycznych oraz okołomedycznych. W niniejszym opracowaniu omówione zostaną istotne, z punktu widzenia praktyki lekarskiej, właściwości mikrobioty jelitowej człowieka oraz probiotyków, które są wykorzystywane do jej kształtowania.

■ **Keywords:** gut microbiome, enterotypes, probiotic therapy, personalization.

■ **Abstract:** In recent years, numerous studies on the gut microbiota of various populations from different parts of the world have been published. Significant inter-individual differences have been observed in taxonomic composition, diversity levels, abundance, and metabolic activity. These variations are attributed to both internal factors such as gut enterotype or patient BMI and external factors such as lifestyle, physical activity levels, ethnic background, dietary habits, and cultural practices. The complexity of using probiotics in clinical situations is compounded by the presence of intra-individual and inter-individual taxonomic and functional differences in the gut microbiota. The product instability and the variability within the patient's gastrointestinal biocenosis provide a rationale for employing personalization in the selection of probiotics for medical and near-medical applications. This paper will discuss the significant aspects, from a medical practice perspective, of the human gut microbiota and the probiotics used to shape it.

■ Wprowadzenie

Międzyosobnicze zróżnicowanie mikrobioty jelitowej

Koncepcja enterotypu jelitowego zakłada, iż bakterie jelitowe formują klastry, które stanowią wyspecjalizowane metabolicznie skupiska

bakterii. Najczęściej wyróżnia się trzy enterotypy, charakteryzujące się dominującym rodzajem bakterii: enterotyp I (*Bacteroides*), enterotyp II (*Prevotella*), enterotyp III (*Ruminococcus*) [1]. Granice pomiędzy poszczególnymi enterotypami nie są ostro zarysowane i zależą w dużej mierze

od diety. Kłasy bakterii należące do enterotypu I korzystają z węglowodanów jako podstawowego źródła energii, wykorzystując glikolizę i szlak pentozofosforanowy. Natomiast bakterie należące do enterotypów II i III potrafią rozkładać glikoproteiny zawarte w mucynie [2,3]. Istnieje również pogląd, że wraz z postępującą westernizacją życia na świecie dominującym enterotypem stanie się enterotyp I – co stanowić będzie kolejny etap ewolucji układu pokarmowego człowieka [4].

Wskaźnik BMI to kolejny czynnik, który istotnie wpływa na mikrobiotę jelit [5]. Badania przeprowadzone na dzieciach oraz osobach dorosłych wykazały, że otyłość wiąże się ze wzrostem stosunku gromady bakterii *Firmicutes* do *Bacteroidetes*. U osób otyłych wzrasta w szczególności udział bakterii rodzaju *Ruminococcaceae*, należących do gromady *Firmicutes* i jednocześnie spada udział *Bacteroidaceae* i *Bacteroides*, należących do gromady *Bacteroidetes*. U osób otyłych notuje się wyższy poziom krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, co wskazuje na większą ilość energii pozyskiwaną z jelitowej fermentacji. Z kolei u osób o bardzo niskim współczynniku BMI obserwuje się relatywny wzrost *Enterobacteriaceae* oraz *Methanobrevibacter smithii*. Temu wzrostowi towarzyszy spadek rodzajów *Roseburia*, *Ruminococcus* i *Clostridium* [6].

Dostępnych jest kilka badań porównujących mikrobiotę jelitową mieszkańców państw europejskich i afrykańskich [7]. Generalny wniosek wypływający z tych badań wskazuje, że mieszkańcy Afryki mają mikrobiom zbliżony do enterotypu II, zaś mieszkańcy Europy spożywający dietę bogatą w białko zwierzęce i tłuszcze identyfikują się z enterotypem I. David *et al* [8], wykazał istnienie bardziej ogólnej prawidłowości. Wskazał, iż zmiana diety w kierunku zwierzęcej zwiększa liczebność mikroorganizmów odpornych na kwasy żółciowe, należących do rzędów: *Alistipes*, *Bilophila* i *Bacteroides*. Towarzyszy temu spadek liczby bakterii gromady *Firmicutes*,

które metabolizują polisacharydy: *Roseburia*, *Eubacterium rectale* i *Ruminococcus bromi*. Co ciekawe, zmiany te są odwracalne i następują szybko – nawet w ciągu jednego dnia.

■ Poziom aktywności fizycznej

Wpływ aktywności fizycznej na stan mikrobioty jelitowej pozostaje w kręgu zainteresowań środowiska profesjonalnych sportowców. Znane jest nawet stanowisko Międzynarodowego Towarzystwa Żywności Sportowej [9] na temat probiotyków. Wyczynowy sport wpływa na skład mikrobioty jelitowej poprzez obciążanie treningowe, ale również w wyniku znacznie zwiększonej ilości konsumowanych protein przez wyczynowych sportowców.

Bai *et al* [10] zajęli się wpływem wysiłku fizycznego na skład mikrobioty jelitowej dzieci i młodzieży. W wyniku przeprowadzonych badań sformułował wniosek, iż codzienna aktywność fizyczna dodatkowo wpływa na różnorodność mikrobioty oraz liczebność gromady *Firmicutes*: *Clostridiales*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae* i *Erysipelotrichaceae*. Zmiana taksonomiczna przekłada się na wzrost produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, co poprawia funkcjonowanie bariery jelitowej oraz wpływa hamująco na obecność cytokin prozapalnych [11].

■ Wewnątrzosobnicze zróżnicowanie mikrobioty jelitowej

Mikrobiota układu pokarmowego zmienia się wraz ze zmianami parametrów, takich jak: pH, poziom tlenu, tempo przemieszczania trawionych treści, dostępność substratów, lokalna aktywność wydzielnicza gospodarza [12]. Mikrobiota jelita cienkiego, z uwagi na trudne warunki, jest uboższa i znacznie mniej zróżnicowana w porównaniu do mikrobioty jelita grubego.

Proces zasiedlania układu pokarmowego zaczyna się w momencie narodzin, choć teza o całkowitej jałowości nienarodzonego dziecka została w ostatnim czasie podważona [13]. Wiek ciążowy w momencie narodzin ma kluczowe znaczenie z punktu widzenia mikrobioty układu

pokarmowego. U wcześniaków ze względu na niepełną dojrzałość organów wewnętrznych, konieczność podawania antybiotyków, wydłużony pobyt w szpitalu [14] oraz stosowanie karmienia dojelitowego [15] proces rozwoju mikrobiomu jelitowego, a co za tym idzie proces dojrzewania układu odpornościowego są zaburzone. Przedwcześnie urodzone dzieci narażone są na kolonizację przez potencjalnie patogenne *Enterobacteriaceae* oraz obniżoną aktywność bakterii beztlenowych, takich jak bifidobakterie [13].

Droga przyjscia na świat w dużym stopniu determinuje dynamikę wczesnej kolonizacji układu pokarmowego. Mikrobiota jelitowa dzieci urodzonych naturalnie kształtowana jest pod wpływem składu mikrobioty pochwy matki [16]. W przypadku cesarskiego cięcia w jelitach dziecka dominują bakterie ze środowiska szpitalnego oraz te obecne na powierzchni skóry matki. Różnice wynikające z drogi przyjscia na świat są widoczne w kolejnych latach życia i manifestują się wzrostem ryzyka chorób przewlekłych, takich jak: astma, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit oraz otyłość [17,18].

Praticò *et al* [19] opisał profil oligosacharydów znajdujących się w mleku matek należących do różnych fenotypów. Skład mleka zależy od czynników genetycznych matki i wiąże się z grupą krwi. Pokarm o wysokiej zawartości oligosacharydów jest skutecznym czynnikiem prewencji typowych dla przedwcześnie urodzonych dzieci zaburzeń jelitowych oraz martwiczego zapalenia jelit. Innym kluczowym składnikiem mleka matki jest laktoferyna, której zawartość równie silnie koreluje z prawidłowym rozwojem dzieci, szczególnie tych przedwcześnie urodzonych [20].

Dzieci karmione piersią cieszą się korzystniejszą strukturą mikrobioty jelitowej, która jest bogatsza i bardziej zróżnicowana, szczególnie w zakresie gatunków bifidobakterii. Ilość komórek bifidobakterii w mikrobiocie jelitowej dzieci karmionych piersią jest dwukrotnie większa w odniesieniu do dzieci karmionych mieszkanką

mi [21], jednocześnie zawiera mniej komórek *C. difficile* i *E. coli* [22].

Moment wprowadzania stałych pokarmów do diety dziecka przekłada się na istotne zmiany w obszarze mikrobioty jelitowej. Po odstawieniu od piersi dominującymi rodzajami bakterii są bifidobakterie, *Clostridium coccoides* oraz *Bacteroides* [23], a mikrobiota jelitowa dzieci zaczyna się do siebie upodabniać bez względu na wcześniejszy przyjmowany rodzaj mleka. Po osiągnięciu pierwszego roku życia w jelitach dzieci obserwuje się obfitość bakterii: *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Clostridium coccoides* spp. i *Clostridium botulinum* spp. [24]. W kolejnych latach, pod wpływem czynników genetycznych i środowiskowych oraz stosowanej diety i stylu życia zachodzi proces dojrzewania mikrobioty jelitowej dziecka, by w wieku trzech lat osiągnąć strukturę i złożoność typową dla osoby dorosłej [25].

Kolejnym istotnym momentem w odniesieniu do mikrobioty jelitowej jest osiągnięcie wieku około 70 lat. Związane ze starzeniem się zaburzenia funkcjonowania układu pokarmowego przekładają się na zmiany w diecie osób starszych, która staje się bardziej monotonna. Mikrobiota wówczas reaguje spadkiem bioróżnorodności. W szczególności obserwuje się spadek bifidobakterii, czemu towarzyszy wzrost *Clostridiów* i *Proteobakterii* [26].

■ Wpływ probiotyków na mikrobiotę jelitową

Większość opublikowanych badań z wykorzystaniem probiotyków dostarczyła negatywnych wniosków, jeśli chodzi o możliwość kształtowania struktury mikrobiomu jelitowego w drodze ich podawania. Nie oznacza to, że probiotyki są bezużyteczne. Ich mechanizm działania polega na wymianie genów i metabolitów z mikrobiotą w stanie dysbiozy oraz na bezpośrednim wpływie na komórki nabłonka jelitowego i komórki układu immunologicznego [27]. Reasumując, wpływ probiotyków na zdrowie polega na od-

działaniu z mikroorganizmami obecnymi w jelitach, komórkami nabłonka jelitowego oraz układem immunologicznym. Z powyższego wynika, iż probiotyki mogą być wykorzystywane obok konwencjonalnych leków w terapii insulinooporności, chorób infekcyjnych i zapalnych czy w zaburzeniach psychiatrycznych. Mogą one także wpływać na metabolizm tych leków, osłabiając lub wzmacniając ich skuteczność oraz efekty uboczne [28,29].

Mikrobiota jelitowa tworzy dynamiczny, indywidualnie zróżnicowany ekosystem, który jak już wspomniano kształtowany jest pod wpływem diety oraz innych czynników związanych z gospodarzem. Stabilność mikrobioty dotyczy przede wszystkim mikroorganizmów żyjących w śluzie bądź przytwierdzonych do ścian jelita, czyli tzw. mikrobioty przyściennej. Mikroorganizmy tranzytowe żyjące w trawionej treści i stolcu nazywane są mikrobiotą luminalną [30]. To właśnie przede wszystkim mikrobiota luminalna podlega wpływowi mikroorganizmów trafiających do jelita grubego z dietą lub w formie suplementów. Intensywność tego wpływu odzwierciedla przede wszystkim odporność mikroorganizmów na warunki panujące w układzie pokarmowym, a więc również techniczny poziom i stan produktu w momencie podania.

Wykonano szereg badań z wykorzystaniem szczepów popularnych gatunków *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterii*, analizując obecność danego szczepu przed i po podaniu doustnym probiotyków, w różnych przedziałach czasowych oraz dawkach. W większości przypadków badane szczepy pojawiały się w próbkach kału pobranych od uczestników badania, jednak nie zauważono wpływu probiotyków na skład i zróżnicowanie mikrobioty jelitowej w odniesieniu do grupy *placebo* [31-35]. Badania potwierdziły również fakt relatywnie szybkiego zaniku szczepów wprowadzanych w probiotykach w próbkach kału badanych [36].

Ze względu na potencjalny wpływ na metabolizm gospodarza mikrobiota przyścienna jest

znacznie bardziej obiecującym celem interwencji probiotycznych. W celu weryfikacji tej tezy przeprowadzono szereg badań na zdrowych ochotnikach oraz na modelach zwierzęcych, posługując się biopsją jako metodą poboru próbki [37,38]. Wnioski płynące z tych badań są następujące:

1. Analiza próbki kału nie odzwierciedla potencjału kolonizacyjnego bakterii probiotycznych.
2. Występują dosyć znaczne różnice międzyosobnicze, międzyszczepowe oraz lokalne w obrębie przewodu pokarmowego, które wpływają na oporność wobec kolonizacji podawanym szczepem probiotycznym.
3. U osób podatnych na kolonizację danym szczepem probiotycznym obecność podawanych bakterii utrzymuje się jedynie w trakcie suplementacji oraz krótko po jej zaprzestaniu.

Powyższe wnioski mogą stanowić podstawę wyjaśnienia przyczyn niejednoznacznych wyników badań prowadzonych z wykorzystaniem probiotyków w stanie zdrowia i choroby. Implikują one ponadto konieczność personalizowanego podejścia do podawania probiotyków pacjentom.

Badacze podejmujący próby wyjaśnienia przyczyn osobniczej oporności wobec kolonizacji probiotycznej postulują wykorzystanie koncepcji inwazji biologicznej nienatywnych mikroorganizmów na osiadłą społeczność mikroorganizmów. Na gruncie tej teorii pojawiają się pytania: *Jakie cechy musi posiadać najeźdźca, aby dokonać skutecznej kolonizacji? Co sprawia, iż dany ekosystem staje się wrażliwy na inwazję? Jaki jest ekologiczny skutek takiego oddziaływania?* Badacze wykazali, iż skuteczna kolonizacja jest możliwa z wykorzystaniem natywnych dla człowieka szczepów probiotycznych. Udało się to osiągnąć dwóm grupom badawczym wykorzystującym szczepy gatunku *Bifidobacterium longum* [39,40]. Ustalono ponadto, że kolonizacja jest możliwa wówczas, gdy w ekosystemie są obecne gatunki pokrewne do kolonizatora, co gwarantuje m.in. dostępność odpowiednich substancji odżywczych.

Podsumowanie

Obserwacje dotyczące zdolności kolonizacji środowiska jelitowego człowieka przez podawane probiotyki budzą wątpliwość: Czy probiotyki są w stanie trwale modulować mikrobiotę jelitową oraz ludzką fizjologię? Odpowiedź na tak postawione pytanie, w świetle omówionych powyżej czynników, nie może być jednoznaczna. Należy się jednak spodziewać, że podejmowane wysiłki badawcze doprowadzą do sprecyzowania warunków skutecznej probiotykoterapii oraz do wyłonienia probiotyków nowej generacji lub jak zaczęto je określać – aktywnych leków mikrobiologicznych, bazujących na szczepach natywnych dla ludzkiego mikrobiomu jelitowego, takich jak: *Akkermansia muciniphila* czy *Feacalibacterium prausnitzii*.

W obecnym stanie wiedzy korzystanie z dostępnych probiotyków do postępowania dietetycznego w chorobie wymaga od praktyków przyjęcia ekologicznego paradygmatu, w który doskonale wpisuje się celowana personalizowana probiotykoterapia. Zastosowanie personalizacji w przypadku probiotyków podawanych w chorobie wiąże się z koniecznością dopasowania szczepów o precyzyjnie określonej aktywności metabolicznej do stanu biocenozy jelit. Źródłem wiedzy na ten temat jest wywiad lekarski w kierunku elementów stylu życia, zgłaszanych objawów i przyjmowanych leków, ale przede wszystkim mikrobiologiczna analiza próbki kału pod kontem mikroorganizmów dysbiotycznych.

Nadesłano: 07-09-2023

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

Piśmiennictwo:

1. Mobeen F, Sharma V, Tulika P. Enterotype Variations of the Healthy Human Gut Microbiome in Different Geographical Regions. *Bioinformatics*. 2018;14(9):560-573.
2. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-180.
3. Mobeen F, Sharma V, Tulika P. Enterotype Variations of the Healthy Human Gut Microbiome in Different Geographical Regions. *Bioinformatics*. 2018;14(9):560-573.
4. Di Pierro F. A Possible Perspective about the Compositional Models, Evolution, and Clinical Meaning of Human Enterotypes. *Microorganisms*. 2021;9(11):2341.
5. Stanislawski MA, Dabelea D, Lange LA, Wagner BD, Lozupone CA. Gut microbiota phenotypes of obesity. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2019;5(1):18.
6. Palmas V, Pisanu S, Madau V, Casula E, Deledda A, Cusano R, et al. Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults. *Sci Rep*. 2021;11(1):5532.
7. Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. *Front Microbiol*. 2017;8:1162.
8. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505(7484): 559-563.
9. Jäger R, Mohr AE, Carpenter KC, Kerkick CM, Purpura M, Moussa A, et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: Probiotics. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019;16(1):62.
10. Bai J, Hu Y, Bruner DW. Composition of gut microbiota and its association with body mass index and lifestyle factors in a cohort of 7-18 years old children from the American Gut Project. *Pediatr Obes*. 2019;14(4):e12480.
11. Monda V, Villano I, Messina A, Valenzano A, Esposito T, Moscatelli F, et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3831972.
12. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(10):577-589.
13. Francino MP. Early development of the gut microbiota and immune health. *Pathogens*. 2014;3(3):769-790.
14. Arbolea S, Binetti A, Salazar N, Fernández N, Solís G, Hernández-Barranco A, et al. FEMS Microbiol Ecol. 2012;79(3):763-772.
15. Ren S, Hui Y, Obelitz-Ryom K, Brandt AB, Kot W, Nielsen DS, et al. Neonatal gut and immune maturation is determined more by post-natal age than by postconceptional age in moderately preterm pigs. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(5):G855-G867.
16. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971-11975.
17. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015;135(1):e92-e98.
18. Chen G, Chiang WL, Shu BC, Guo YL, Chiou ST, Chiang TL. Associations of caesarean delivery and the occurrence of neurodevelopmental disorders, asthma or obesity in childhood based on Taiwan birth cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017086.
19. Praticò G, Capuani G, Tomassini A, Baldassarre ME, Delfini M, Micheli A. Exploring human breast milk composition by NMR-based metabolomics. *Nat Prod Res*. 2014;28(2):95-101.
20. Mastromarino P, Capobianco D, Campagna G, Laforgia N, Drimaco P, Dileone A, et al. Correlation between lactoferrin and beneficial microbiota in breast milk and infant's feces. *Biometals*. 2014;27(5):1077-1086.
21. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*. 2011;17(6):478-482.
22. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511-521.
23. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, Adam R, Khanna S, Aguilera M, et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology (Reading)*. 2011;157:1385-1392.
24. Alou MT, Lagier JC, Raoult D. Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders. *Hum. Microbiome J*. 2016;1:3-11.
25. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-227.
26. Toshitaka O, Kumiko K, Hirotsuke S, Nanami H, Sachiko T, Jin-Zhong X, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: A cross-sectional study. *BMC Microbiol*. 2016;16:90.
27. Wieërs G, Belkhir L, Enaud R, Leclercq S, Philippart de Foy JM, Dequenne I, et al. How Probiotics Affect the Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;9:454.
28. Wilson ID, Nicholson JK. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Transl Res*. 2017;179:204-222.
29. Weersma RK, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*. 2020;69(8):1510-1519.
30. Lee SM, Donaldson GP, Mikulski Z, Boyajian S, Ley K, Mazmanian SK. Bacterial colonization factors control specificity and stability of the gut microbiota. *Nature*. 2013;501(7467):426-429.
31. Larsen N, Vogensen FK, Gøbel R, Michaelsen KF, Abu Al-Soud W,

- Sørensen SJ, *et al.* Predominant genera of fecal microbiota in children with atopic dermatitis are not altered by intake of probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bi-07. *FEMS Microbiol Ecol.* 2011;75(3):482-496.
32. Dotterud CK, Avershina E, Sekelja M, Simpson MR, Rudi K, Storrø O, *et al.* Does Maternal Perinatal Probiotic Supplementation Alter the Intestinal Microbiota of Mother and Child? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(2):200-207.
33. Rutten NB, Gorissen DM, Eck A, Niers LE, Vlieger AM, Besse-ling-van der Vaart I, *et al.* Term Development of Gut Microbiota Composition in Atopic Children: Impact of Probiotics. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137681.
34. Avershina E, Lundgård K, Sekelja M, Dotterud C, Storrø O, Øien T, *et al.* Transition from infant- to adult-like gut microbiota. *Environ Microbiol.* 2016;18(7):2226-2236.
35. Laursen MF, Laursen RP, Larnkjær A, Michaelsen KF, Bahl MI, Licht TR. Administration of two probiotic strains during early childhood does not affect the endogenous gut microbiota composition despite probiotic proliferation. *BMC Microbiol.* 2017;17(1):175.
36. Tannock GW, Munro K, Harmsen HJ, Welling GW, Smart J, Gopal PK. Analysis of the fecal microflora of human subjects consuming a probiotic product containing *Lactobacillus rhamnosus* DR20. *Appl Environ Microbiol.* 2000;66(6):2578-2588.
37. Alander M, Korpela R, Saxelin M, Vilpponen-Salmela T, Mattila-Sandholm T, von Wright A. Recovery of *Lactobacillus rhamnosus* GG from human colonic biopsies. *Lett Appl Microbiol.* 1997;24(5):361-364.
38. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, *et al.* Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell.* 2018;174(6):1388-1405.
39. Maldonado-Gómez MX, Martínez I, Bottacini F, O'Callaghan A, Ventura M, van Sinderen D, *et al.* Stable Engraftment of *Bifidobacterium longum* AH1206 in the Human Gut Depends on Individualized Features of the Resident Microbiome. *Cell Host Microbe.* 2016;20(4):515-526.
40. Fujiwara S, Seto Y, Kimura A, Hashiba H. Intestinal transit of an orally administered streptomycin-rifampicin-resistant variant of *Bifidobacterium longum* SBT2928: its long-term survival and effect on the intestinal microflora and metabolism. *J Appl Microbiol.* 2001;90(1):43-52.