



Mikrobiota v souvislostech

Praktické použití probiotik v lékařské a farmaceutické praxi.

Edukační materiál pro lékaře a farmaceuty

VYROBENO PODLE
ŠVÝCARSKÉHO PATENTU



PATENTOVANÁ PROBIOTICKÁ KULTURA *STREPTOCOCCUS SALIVARIUS* K12

Bactoral

ORÁLNÍ PROBIOTIKUM
Mikrobiota pro dutinu ústní

Obsahuje patentovanou probiotickou kulturu *Streptococcus salivarius* **K12**, která tvoří peptidy salivaricin A2 a salivaricin B tzv. bakteriociny. Tato bakterie dokáže **zaujmout strategické pozice v dutině ústní, nosohltanu a středouší a dokáže vytěsnit nežádoucí druhy**. Studie dokazují, že Bactoral je schopen kolonizovat horní část dýchacích cest již **3 dny po prvním podání a udrží se na nich ještě 32 dní po vysazení**. Vitamín D přispívá ke správné funkci imunitního systému. Kdy užívat Bactoral? Vždy, když potřebujete doplnit přátelskou mikrobiotu do dutiny ústní, nosohltanu nebo středouší např. po doužívání antibiotik a vždy, **když potřebujete posílit imunitu**.



favea 
pro vaše zdraví

www.faveaplus.cz

Obsah:

Střevní a orální mikrobiom - kilogram bakterií v našem střevě, který nás ovládá a řídí	2
Probiotika a jejich vliv na vybraná onemocnění	4
ProbioLact - nová generace probiotik	13
Biofilmy tvořené probiotickými bakteriemi	14
Vliv technologie kultivace probiotik ve formě biofilmu na nosiči na probiotické vlastnosti kmene <i>Lactobacillus acidophilus</i>	18
Orální probiotika	20
Pokožka, spojení mezi onemocněním kůže a střevem	29
Využití patentovaných probiotik při léčbě atopické dermatitidy	37
Mechanismus účinku bakterie <i>Lactobacillus paracasei</i> GMNL-32 /133 (Bactodermal)	40
Kazuistika - studentka, 15 let	42
Kazuistika - žena, 32 let	44
Kazuistika - žena, 50 let	45
Kazuistika - chlapec, 13 let	46
Kazuistika - žena, 32 let	47
Butyrát	48
Probiotické řešení alergické rýmy	52
Bactoral a SARS-CoV-2	55
Patentovaná probiotika - možnosti komunikace v lékárně (PharmDr. Jana Matušková)	56



favea

Střevní a orální mikrobiom

- kilogram bakterií v našem střevě, který nás ovládá a řídí.

Ač je to neuvěřitelné, každý z nás je nositelem triliónů bakterií, které štědře hostíme v našem trávicím traktu. Udává se, že průměrný člověk má ve střevech přibližně 1 až 2 kg čisté bakteriální hmoty. Jedná se skutečně o obrovské množství mikroorganismů, jejichž počet desetinásobně převyšuje součet všech našich somatických buněk, které tvoří lidské tělo. Tento takzvaný mikrobiom, nově označovaný jako mikrobiota, ovládá a řídí naše životy mnohem více, než bychom si byli ochotni připustit. Při použití selského rozumu (bakterie jsou početné v desetinásobné převaze) je to ale naprosto pochopitelné.

Jedna nejmenovaná mlékárenská společnost udělala před několika lety v České republice díky masivní propagační kampani poměrně velkou osvětu o probiotických bakteriích. Díky ní dnes téměř každý ví, že máme přibližně 70% naší imunity ve střevě a že jsou to právě trilióny střevních bakterií, které zodpovídají za správnou funkci naší imunity. Ne každý si však uvědomuje, že poškození střevní mikroflóry může být spouštěčem celé řady onemocnění, jako jsou alergie, astma, diabetes, atopické ekzémy nebo dokonce revmatoidní artritida. Koho by to napadlo, že bolestivé onemocnění kloubů má svůj prvo počátek v našem střevě...

Do nedávné doby nám bylo odborníky tvrzeno, že obezita je výsledkem genetických faktorů a nezdravé životosprávy. Nikdo neřekl, zda existuje spojitost mezi obezitou a střevní mikroflórou. Stačil však jeden elegantní experiment provedený týmem Jeffrey Gordona, který jasně dokázal, že jsou to právě střevní mikroorganismy, které hrají klíčovou roli při vzniku obezity. Vědci si vytipovali dvojčata, kdy jedno bylo štíhlé a druhé obézní. Z těchto dvojčat odebrali střevní mikroflóru, kterou přenesli do bezmikrobních myší. Zjistili, že když do myšky přenesou mikroflóru ze štíhlého dvojčete, tak tato myška zůstane štíhlá. Když naopak přenesou do myšky mikroflóru z obézního dvojčete, tak tato myška ztloustne. Vypadá to skoro jako zázrak. I nadále však zůstává platné, že je to zejména naše strava, která ovlivňuje strukturu střevní mikroflóry a následně i to, jestli se nám ve střevě množí „štíhlé“ nebo „obézní“ bakterie.

Jeden z mých odlehčujících experimentů vypovídá za vše. V září roku 2013 jsem si koupil v nejmenovaném řetězci bulku s opečeným masem – tzn. hamburger. Tento sendvič mám do dnešního dne v šuplíku v kanceláři a vypadá stále stejně jako bych ho koupil dnes. Žádná plíseň, žádný náznak hniloby. Z legrace ho ukazuji návštěvám, když diskutujeme nad vražedným potenciálem moderní stravy. Tato strava musí být skvělým zabijákem života, když na ní nepřežije ani ta nejdřívejší plíseň z našeho okolí.

A aby toho nebylo málo, střevní mikrobiota ovládá i naši psychiku, naši náladu a má dokonce spojitost s celou řadou duševních onemocnění. Ovlivňuje produkci serotoninu, tzv. hormonu štěstí nebo například kyseliny gama-aminomáselné, která se ve formě různých derivátů používá při léčbě depresí. Je popsána také spojitost střevní mikroflóry a autismu, depresí či alkoholismu.

Ač se další tvrzení, které uvedu, bude zdát absolutně šílené, tak ho uvést musím. Nejlepším probiotikem představuje zdravá lidská stolice. První doloženou transplantaci stolice provedli v Americe a bylo to v roce 1958. Vybraným pacientům s téměř smrtelnými průjmy způsobenými infekcí bakterií *Clostridium difficile*, dali „infúzi“ (klystýr) s výkaly zdravého dárce. Všem se během dvou dnů ulevilo. Přesto se však tato nová léčba průjmových onemocnění do praxe neprosadila. Paradoxně to byla konzervativní Evropa, která stojí za zavedením tzv. fekální transplantace do praxe. Dnes už provádějí fekální transplantace v Brně i v Praze. Nutno však přiznat, že nikdo netuší, co vše tento typ transplantace příjemci přináší. Může přenést obezitu nebo změny psychiky? Musíme si také přiznat, že ve fekální transplantaci nejsme žádní průkopníci. Zmínky o tomto způsobu léčby průjmových onemocnění nalezneme již ve staré čínské medicíně ze 4. století nebo v Anglii z 16. století, kde je tato „transplantace“ označována jako tzv. yellow sup (žlutá polévka). Musíme si přiznat, že málokdo by absolvoval léčbu tímto „léčivým bujónem“. Když však jde o život, sneseme vše. A tato „transplantace“ životy zachraňuje.

Pokud však zůstaneme při zemi a zaměříme se na tzv. moderní probiotika 20. a 21. století, tak můžeme hovořit o 4 generacích probiotik. První generací jsou standardní zakysané produkty (zejména mléčné), jejichž účinek objevil Ilja Mečnikov. Popsal pozitivní vliv jejich dlouhodobé konzumace na celkový zdravotní stav bulharských venkovanů. Druhou generací jsou probiotika vyráběná průmyslově avšak bez jakékoliv další úpravy lisovaná do tablet nebo plněná do tobolek. Třetí generací jsou probiotika enkapsulovaná, jejichž stabilita je zvýšena povrchovou ochranou, která zvyšuje jejich odolnost při průchodu žaludkem. Nově se na trhu objevují patentovaná probiotika čtvrté generace, která jsou označována jako biofilmová probiotika. Tato probiotika jsou kultivována v obdobné struktuře, v jaké se nachází na střevní sliznici, tzn. ve formě biofilmu. Biofilmová probiotika přináší vyšší míru stability při pasáži trávicím traktem a tudíž vysoký účinek.

A pokud budeme hodně pokrokoví, tak si musíme uvědomit, že přátelská mikroflóra nám nezačíná ve střevě, nýbrž už v dutině ústní. Ústa jsou jednou velkou mikro-Zoo, která je úzce spjatá s výskytem opakovaných zánětů středního ucha, vleklými angínami nebo chronickými záněty gingivy. Mikroorganismy přítomné v našich ústech tvoří první linii obrany proti patogenům a důležitou část naší imunitní ochrany. Pokud je narušena rovnováha orálních bakterií například stresem, onemocněním nebo antibiotiky, může tento stav rychle vést k již zmíněným problémům.

V současné době se tyto infekce léčí zejména širokospektrými antibiotiky. Nadužívání antibiotik a snaha vědců najít alternativu vedla k úvaze, že by mohla být účinná strategie využívající aplikaci přátelských probiotických bakterií na sliznici dutiny ústní a nosohltanu, kde by byly schopné potlačit nepřátelské bakterie.

Problematikou ústních probiotik se intenzivně zabýval prof. Tagg z katedry mikrobiologie Univerzity v Otagu na Novém Zélandu. K výzkumu streptokokové infekce prof. Tagga přivedla vlastní zkušenost, kdy jako teenager dostal infekci *Streptococcus pyogenes*, která u něj vyvolala revmatickou horečku a následně musel dlouhodobě brát penicilin. V 80. letech minulého století začal odebírat stěry z ústní dutiny školních dětí, které vykazovaly neobvykle silnou imunitní obranu proti sezónním onemocněním. Analýzou jejich slin zjistil, že tyto děti mají v ústech vysoký obsah prospěšných přátelských bakterií (určité kmeny *Streptococcus salivarius*), které produkují přirozené antimikrobiální látky. Následně se mu podařilo vyizolovat kmen *S. salivarius* K12.

Bezpečnost kmene *S. salivarius* K12 byla ověřena sérií studií, na základě kterých lze probiotický kmen *Streptococcus salivarius* považovat za vhodný pro výrobu přípravků určených k udržení rovnováhy mikroflóry dutiny ústní. Tímto započala nová éra v oblasti probiotik, tzv. orálních probiotik. Otevřel se zcela nový svět pro využití přátelských probiotických bakterií v oblasti dutiny ústní a přiléhajících sliznic.

Pečlivě zvolený a otestovaný probiotický kmen *S. salivarius* K12 je ideálním kmenem pro použití jako probiotikum ústní dutiny a sliznic horních dýchacích cest, protože má přirozenou tendenci ji osídlit a je silně kompetitivní s velkým počtem potenciálních orálních patogenů, které běžně způsobují infekce dýchacích cest.

Probiotika a jejich vliv na vybraná onemocnění

Zkratky: IL – interleukin (IL-8, IL-10, atd.); INF – interferon; TNF – tumor nekrotizující faktor

Probiotika jsou definována jako živé organismy, které pokud jsou konzumovány v adekvátním množství, pozitivně ovlivňují zdraví hostitele. Ačkoliv bylo prokázáno, že mrtvé bakterie, části bakteriálních buněk, bakteriální DNA a uvolňované substance mají antibakteriální, protizánětlivý, imunomodulační a další efekty podobné těm, které vykazují živé bakteriální buňky. Omezení termínu probiotický je dosud vyhrazeno výhradně pro živé buňky (Quigley 2011). Quigley E. M. M. (2011): Gut microbiota and the role of probiotics in therapy. Curr. Opin. Pharmacol. 11:593-603.

Zjistilo se, že efekt probiotik se nevztahuje jen na střevní mikrofloru, ale téměř na celý organismus člověka (Borchers et al. 2004, Zbořil 2005). V současné době je v popředí zájmu potenciální působení probiotik v prevenci a terapii onemocnění a patofyziologických stavů, ovšem jednotný názor z hlediska jejich působení a ovlivnění lidského organismu neexistuje. Mechanismus působení probiotik je poměrně široký a složitý a rovněž výsledky studií a názory vědců na účinnost probiotik se liší.

Mikroorganismy považované za probiotické můžeme dělit do dvou skupin podle bezpečnosti užití jednotlivých druhů v rámci jednoho kmene, a to na:

- 1) bakterie mléčného kvašení (grampozitivní bakterie), které jsou obecně považovány za bezpečné a jejich aplikace nepřináší pro člověka žádné nebezpečí (bakterie rodu *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Enterococcus* a *Streptococcus*;
- 2) probiotické mikroorganismy, které byly získány jako nepatogenní izoláty, zahrnují i potenciálně patogenní kmeny (např. *Escherichia coli*, *Clostridium butyricum*, *Saccharomyces cerevisiae* dříve označovány jako „*S. boulardii*“; Krejsek et al. 2007).

Probiotické bakterie přijaté z probiotických produktů nekolonizují lidské střevo natrvalo. Pro jejich pozitivní efekt na makroorganismus je ale nutné, aby splňovaly řadu podmínek: humánní původ, nepatogenost, průkazný pozitivní vliv na zdravotní stav, dostatečná koncentrace v daném výrobku (optimum je 10^{10} CFU/g; Rosenbaum 2006), odolnost vůči žaludečním kyselinám (pH 1-2, s prekursory proteolytických enzymů a HCl), žlučovým kyselinám a pankreatickým šťávám (pH 7,1-8,3 s hydrogenfosfáty a enzymy trypsin, chymo-trypsin, elastáza, karboxypeptidázy, α -amyláza, lipáza, DNA- a RNA-nukleáza); (Quillien 2002, Rosenbaum 2006, Špelina 2006, Trnková 2008). Při splnění těchto podmínek je větší pravděpodobnost, že mikroorganismy projdou trávicí soustavou až do tlustého střeva nepoškozené, mohou kolonizovat střevní sliznici a tím zamezit přítomnosti a adhezi enteropatogenních a enterotoxigenních bakterií (Rosenbaum 2006). Další důležité předpoklady jsou odolnost vůči výrobnímu procesu potravin a životaschopnost mikroorganismů po celou dobu trvanlivosti produktu (Quillien 2002).

Tab. 1: Druhy mikroorganismů považované za probiotika (Holzapfel et al. 2001)

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Jiné mléčné bakterie	Ostatní
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	„ <i>Saccharomyces boulardii</i> “
<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>lactic</i>	<i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>E. coli</i> Nissle 1917
<i>L. amylovorus</i>	<i>B. breve</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>	
<i>L. casei</i>	<i>B. longum</i> subsp. <i>longum</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	
<i>L. crispatus</i>	<i>B. bifidum</i>		
<i>L. fermentum</i>			
<i>L. gasseri</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamosus</i>			

Účinky probiotik na lidské zdraví

Probiotika se na trhu nachází v různých formách, a to:

- 1) alimentární - fermentované mléčné výrobky, některé tvarohy, kysané zelí a zelenina, tvrdé sýry a šlechtěné tvrdé salámy;
- 2) farmaceutická - potravinové doplňky ve formě kapslí, tablet a prášku;
- 3) medicínská - speciální vakcíny a další preparáty indikované lékařem (Šácha 2008). Normální a zdraví prospěšné funkce pro lidský organismus zajišťuje vyvážená mikroflóra. Její složení se mění během života, liší se v jednotlivých částech gastrointestinálního traktu a závisí i na jiných faktorech (farmakoterapie, životní styl, stravování, psychický stav atd.). Laktobacily nepotřebují využívat železo oproti ostatním mikroorganismům. Přesto ale druhy *L. acidophilus* a *L. delbrueckii* dokáží vázat na svůj povrch oxid železitý a tím znemožňují patogenním mikroorganismům ho využívat (Elli et al. 2000). Probiotika přijímaná v potravě napravují rovnováhu střevní a vaginální mikroflóry zamezením růstu patogenů. To je velmi zjednodušená představa o účinku probiotik. Nadto může mít každá bakterie své jedinečné vlastnosti (Elmer 2001). U jednotlivých probiotik byly pozorovány specifitější mechanismy (Tab. 2). Nicméně účinek prokázaný proti patogenům *in vitro* se nemusí nutně projevit také *in vivo* (Elmer 2001).

Tab. 2: Pravděpodobný mechanismus účinku probiotik (Elmer 2001, upraveno)

Mechanismus	Probiotický mikroorganismus	Pozorováno
Produkce látek inhibujících patogeny	<i>L. reuteri</i>	In vitro
	<i>L. rhamnosus</i> GG	In vitro
Inhibice přichycení patogenu	<i>S. boulardii</i>	Lidské erytrocyty <i>in vitro</i>
	<i>L. acidophilus</i>	Hlen prasat <i>in vitro</i>
Inhibice mikrobiálních toxinů	<i>S. boulardii</i>	Střevní smyčky potkana
Stimulace IgA	<i>S. boulardii</i>	Střevo potkana
	<i>L. rhamnosus</i> GG	Lidské sérum
Trofický efekt na mukózu střeva	<i>S. boulardii</i>	Střevo potkana

1. Imunitní systém

Imunitní systém je souhrn mechanismů zajišťujících integritu organismu rozeznáváním a likvidací cizích či vlastních, ale potenciálně škodlivých struktur, tzn. je to schopnost organismu bránit se škodlivému vlivu infekčních činitelů a udržovat jeho integritu (Ledvina et al. 2004). Probiotické mikroorganismy mají prokázaný vliv na imunitní systém člověka v mnoha směrech (Tab.3).

Tab.3: Účinek probiotických mikroorganismů na imunitní systém člověka (Ferenčík 2005).

stimulace	mechanismů přirozené imunitytvorby sekrečního IgA a místní imunitní reakceorální tolerance na potravinové antigenyrezistence na spontánní nádory
udržování	fyziologické rovnováhy mezi TH1- a TH2- lymfocyty
snížení (utlumení)	neregulovaného (poškozujícího) zánětu v lidském těle
normalizace	dysfunkce střevní sliznice

Probiotické kultury mají schopnost udržovat poměr Th1 a Th2 lymfocytů, tedy i regulovat případné nadměrné zastoupení Th2, který je mediátorem alergických reakcí. Rovněž zvyšují hladinu Th1 cytokinů (IL-2, IL-12, IL-18 a INF- γ) a periferní krevní mononukleární buňky, a také potlačují produkci a snižují hladinu IgE, který se uvolňováním mediátorů (např. histaminu) podílí na alergických reakcích, zejména přecitlivělosti 1. typu (Ezendam a Loveren 2006, Kaňková 2003, Krejssek et al. 2007, Lokaj 1991).

Vybrané kmeny probiotických mikroorganismů jsou schopny stimulovat produkci IL-10 především v populaci monocytů, který se řadí mezi protizánětlivé cytokiny, vykazuje významné imunoregulační charakteristiky a má tedy obecně protizánětlivé působení (Krejsek et al. 2007). Podání probiotik může také zvyšovat dvojnásobně koncentraci TGF- β (transforming growth factor β) v mateřském mléce, jehož základní funkcí je stimulace hojení a regenerace tkání (Krejsek et al. 2007).

Další funkcí probiotické střevní mikrobioty je bezprostřední kontakt s místním imunitním systémem, tzv. lymfoidní tkáň sdružená se střevem – GALT (gut associated lymphoid tissue), která produkuje sekreční protilátky (neutralizace toxinů a virů, ochrana před adhezí bakterií na sliznice a tedy i zabránění vzniku a rozvoji infekčního procesu; Lokaj 1991). Střevní mikrobiota, včetně probiotických kultur, je neodlučitelně spojena s GALT a střevním epitelem a navzájem se ovlivňují. Při narušení ustáleného stavu může snáze dojít k napadení organismu primárními či podmíněnými patogeny a vzniknout nedostatečná imunologická tolerance k potravinovým alergenům. Porucha této tolerance může vést k přecitlivělosti projevující se alergickými chorobami, jako jsou potravinové alergie, atopický ekzém, alergická rýma, průduškové astma, atd. (Ferenčík 2005, Hronek 2004). Nejčastěji dochází k narušení těchto složek díky patogenním mikroorganismům, toxinům, antibiotikům, cytostatické a imunosupresivní léčbě a stresovým situacím.

Probiotika napomáhají aktivaci makrofágů a zvyšují tak hladinu imunoglobulinu IgG2 a tím i odolnost proti infekcím, zejména při zažívacích potížích (průjmy, dyspepsie, dismikrobie; Hronek 2004).

Epiteliální buňky reagují odlišně na celé bakteriální buňky a na jejich části. Uvolňují IL-8 jako odpověď na přítomnost patogenních bakterií (např. *E. coli*), nikoli ale v přítomnosti probiotických kmenů (Lammers et al. 2002). Bakteriální DNA je rovněž rozpoznávána odlišně, v přítomnosti DNA patogenních kmenů dochází k fosforylaci extracelulární kinázové regulační dráhy a k aktivaci aktivátorového proteinu-1 (Akhtar et al. 2003), probiotické kmeny vyvolávají snížení množství jaderného κ B-faktoru jako odpověď na TNF- α (Madsen et al. 2002). Je ale třeba zdůraznit, že aktivita probiotických kmenů *in vitro* nemusí být shodná *in vivo*. Použití 2 kmenů rodu *Lactobacillus*, které *in vitro* vykazovali podobné vlastnosti, vedlo při následné kolonizaci a výsledné imunitní odpovědi hostitele na úrovni mukózy i systematické, k odlišným projevům (Ibnou-Zekri et al. 2003).

Orální příjem probiotik dokáže pozměnit imunitu i ve vzdálených místech sliznice včetně ženského pohlavního ústrojí, dýchacího traktu, kůže a nosních cest dýchacích. Slibně se jeví specifické kmeny rodu *Bifidobacterium* a *Lactobacillus* v léčbě a/nebo prevenci ekzému/dermatitid u kojenců a dětí (Rosenfeldt et al. 2003). Zajímavé je, že podle těchto studií se počty bakterií ve střevě nemění díky příjmu probiotik, ale příznivé výsledky jsou výsledkem spíše změny imunity než změny kolonizace střev.

1.1. Laktóзовá intolerance

Mléčné výrobky obsahující probiotika je vhodné podávat u pacientů trpících laktózovou intolerancí, protože rozkládají laktózu pomocí β -galaktozidázy a obsah laktózy je snížen na 20 až 40 % původního množství. Vhodnou indikací preparátů s probiotiky se může dosáhnout snížení klinických příznaků laktóзовé intolerance i zvýšení tolerance mléčných výrobků. Tyto vlastnosti laktobacilů jsou využívány rovněž při přípravě nízkolaktózových nebo bezlaktózových výrobků (Ouwehand 2007). Nepoškozené proteiny z kravského mléka dokáží u pacientů s alergií na kravské mléko stimulovat mononukleární periferní krve k uvolňování pro-zánětlivých cytokinů (Heyman a kol. 1995). Proteiny z kravského mléka degradované bakteriemi rodu *Lactobacillus*, ne tedy trypsinem nebo pepsinem, mohou tvořit z nativních proteinů tolerované peptidy (Hatakka a kol. 2001).

Orální podání probiotik může pomoci v léčbě potravinových alergií pomocí zmírnění střevního zánětu, a to snížením alergického zánětu díky vybalancování dvou reakcí pomocných T-buněk a zvýšení vylučování antigenu pomocí indukce IgA odpovědi (Kirjavainen a Gibson 1999).

2. Infekce vyvolaná *Helicobacter pylori*

Účinky probiotik v léčbě a prevenci onemocnění *H. pylori* jsou zejména: probiotiky indukovaná inhibice růstu a adheze *H. pylori* na epitelální buňky (kompetitivní inhibice, podpora tvorby mucinu a antimikrobiálních substancí), kladný efekt na imunitní systém (Canducci et al. 2002, Lesbros-Pantoflickova et al. 2007, Viljanen 2005).

Při infekci *H. pylori* v žaludku člověka dochází k zánětlivé odezvě organismu (zvýšená hladina zánětlivých mediátorů - TNF, chemokiny a cytokiny, zejména IL-8), které vedou k migraci neutrofilů a monocytů do sliznice žaludku. Probiotické kultury (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* a *L. lactis*) mění imunologickou odezvu organismu tím, že snižují produkci mediátorů zánětu a stimulují tvorbu IgA (Lesbros-Pantoflickova et al. 2007).

Kultura *Lactobacillus gasseri* inhibuje *in vitro* růst klaritromycin-resistentního *H. pylori* i uvolňování IL-8 z epitelálních buněk. V *in vivo* modelu u myši byla díky *L. gasseri* kolonizace střeva *H. pylori* prokazatelně snížena (Ushiyama et al. 2003). Inhibiční účinek *L. acidophilus* na růst *H. pylori* (poměr organismů při kolonizaci 1:1 nebo vyšší) byl rovněž prokázán (Chatterjee et al. 2003). Pro terapeutický efekt kmenů *Lactobacillus* na eradikaci *H. pylori* je nutné sdílení glykolipidové specifity. To bylo dokázáno na základě pokusu, kdy z 9 testovaných kmenů *L. reuteri* se pouze 2 vázaly ke stejnému glykolipidovému receptoru jako *H. pylori* a proto inhibovaly jeho vazbu (Mukai et al. 2002).

3. Idiopatické střevní záněty

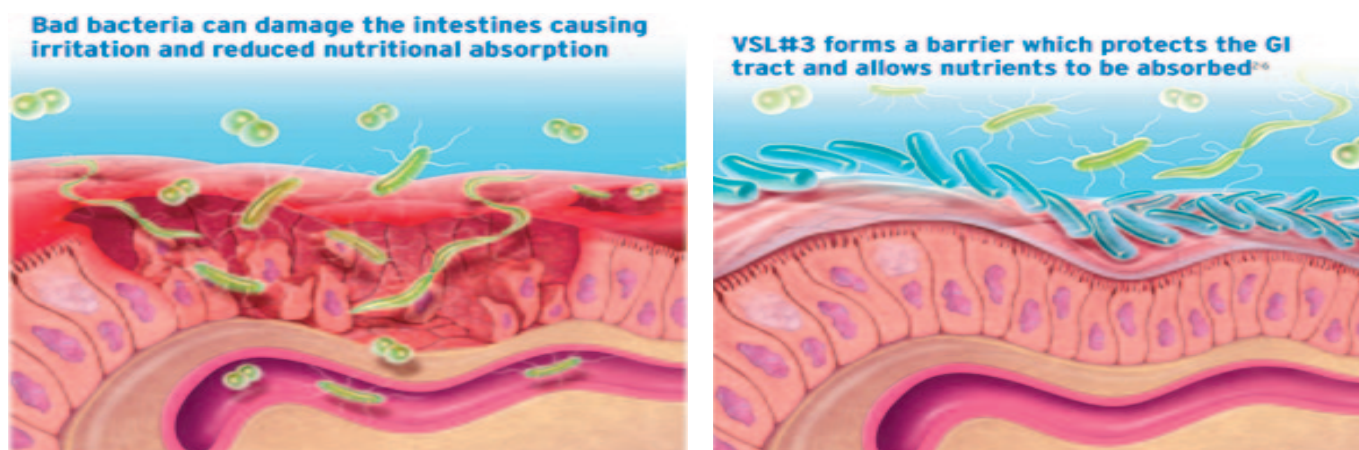
Dva hlavní typy zánětlivých střevních onemocnění jsou Crohnova choroba a ulcerózní kolitida, kterými celosvětově trpí více než 2 milióny lidí. Projevují se poruchami funkce střev, častými záněty střevní sliznice, sníženým výskytem bakterií rodů *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* a větším množstvím anaerobních koků (Bradesi et al. 2003).

Probiotika jsou schopna potlačit nebo snížit kolonizaci střevní sliznice patogenními bakteriemi, redukovat expresi zánětlivých cytokinů, zvyšovat proliferaci epitelálních buněk střeva a tím i inhibovat apoptózu buněk střeva (Geier et al. 2007). Vyskytují se ale i názory, podle kterých je nepravděpodobné, aby probiotické kmeny prokazatelně měnily podmínky ve střevě, protože tvoří přibližně 1% z bakteriální biomasy. Studie sice příznivý vliv při léčbě prokazují, ale některé z nich vykazují uspokojivé výsledky po krátkou dobu a ne dlouhodobě nebo nejsou statisticky významné (Geier et al. 2007).

Probiotika byla podávána pacientům s idiopatickými střevními záněty ve fázi udržovací terapie. Kontrolní skupina probiotika nedostávala a následně byly porovnány délky doby remise u obou skupin. Výsledky prokázaly, že by probiotika mohla být jednou z možností udržovací léčby pacientů s idiopatickými střevními záněty. U pacientů s Cronovou chorobou byla v kontrolní skupině průměrná doba udržení remise 7 měsíců, zatímco u pacientů, kde byla podávána probiotika, trvalo udržení remise 14 měsíců. U pacientů s ulcerózní kolitidou došlo u těch, kterým byla probiotika podávána, během následujících 24 měsíců k relapsu pouze u jedné osoby. U pacientů, kterým probiotika nebyla, udržení remise trvalo průměrně 19 měsíců (Kohout et al. 2008).

3.1. Ulcerózní kolitida

Příznivý vliv na průběh a délku remise u ulcerózní kolitidy byl prokázán při podávání vysoce koncentrovaného preparátu VSL#3 (112,5 bilionů/g živých bakterií v kapsli; obr.1). Jde o směs připravenou z kmenů laktobacilů (*L. casei*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus*), bifidobakterií (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) a kmene *Streptococcus thermophilus* či *S. salivarius* (Zbořil 2005). Srovnání působení probiotik a nízkých dávek léku mesalazinu bylo provedeno u 116 pacientů s ulcerózní kolitidou. Výsledky ukázaly, že probiotická terapie může být pro symptomatickou léčbu a udržení remise stejně tak účinná jako nízké dávky mesalazinu (Rembacken et al. 1999).



Obr.1. Účinek VSL#3 ve střevě (zdroj: <http://www.vsl3.com/discover.asp>)

3.2. Cronova choroba

Toto onemocnění je spuštěno abnormální aktivací slizničních T-lymfocytů, které působí proti střevním bakteriím. Kultura *Lactococcus lactis* spolu s *Lactobacillus casei* má pozitivní vliv na zánětem postiženou tkáň redukcí množství T-lymfocytů na slizniční vrstvě střeva (Liong 2007).

Při terapii mesalazinem a „*Saccharomyces boulardii*“ bylo prokázáno snížení relapsů u sledovaných pacientů téměř o polovinu. Podávání samotného kmene „*S. boulardii*“ potvrdilo příznivý efekt tohoto kmene na počet relapsů u nemocných (Lata et al. 2007). Při podávání kmene *E. coli* Nissle pacientům bylo prokázáno kromě snížení relapsů a také snížení výskytu zažívacích potíží a zlepšení celkového dobrého pocitu pacientů (Frič 2005). Po chirurgickém zákroku se osvědčila funkční terapie probiotiky VSL#3 při současné léčbě antibiotiky (rifaximin), kdy relaps provázel ve srovnání s terapií mesalazinem jen polovinu případů (Frič 2005). Některé studie, ve kterých probíhala léčba s podáním *E. coli* Nissle nebo *Lactobacillus rhamnosus*, ale snížení relapsů neprokázaly (Lata et al. 2007).

4. Průjmová onemocnění

Prokazatelné pozitivní účinky (prevence či zlepšení průběhu onemocnění) jsou evidentní zejména při léčbě průjmových onemocnění. Jedná se o tyto mechanismy: stimulace imunitního systému, kompetice o vazebná místa na střevních epitelálních buňkách a produkce bakteriocinů. Účinnost závisí na typu průjmového onemocnění a původci průjmu (Jonathan a Teitelbaum 2005).

4.1. Průjmy způsobné bakteriemi rodu *Clostridium*

Při přemnožení *C. difficile* ve střevě uvolňuje tato bakterie toxiny A a B (cytotoxiny, toxin A je enterotoxin). Probiotická kvasinka „*Saccharomyces boulardii*“ inhibuje toxin A a B uvolňováním proteasy o velikosti 54 kDa, která štěpí tyto toxiny (Castagliuolo et al. 1999).

Schopnost probiotik působit preventivně při průjmech vyvolaných *C. difficile* je podpořena studií, v níž 138 hospitalizovaných dospělých lidí, kterým byla podávána antibiotika, dostávalo zároveň probiotika nebo placebo. Z pacientů, u nichž se objevil průjem, bylo 2,9 % pozitivních na toxiny *C. difficile* ze skupiny s probiotiky, oproti placebo skupině, v níž bylo pozitivních 7,9 %. Když byly testovány vzorky stolice všech pacientů, bylo 48 % pozitivních na toxiny ve skupině s probiotiky oproti 78 % v placebo skupině (Plummer et al. 2004).

4.2. Průjmy způsobené nozokomiální nákazou

Probiotické kmeny se jeví jako potenciální prevence nozokomiálních průjmů. V závislosti na typu zařízení je evidováno od 4,54 do 22,643 případů na 100 pacientů. Studie prováděné na dětech (kmen *Lactobacillus rhamnosus* nebo směs kmenů *Bifidobacterium bifidum* a *Streptococcus termophilus*) však klinicky významné zlepšení, které by podněcovalo k použití probiotik jako rutinní preventivní léčby, neprokázaly (Szajewska 2007).

4.3. Cestovatelský průjem

Probiotika mohou sloužit jako prevence proti cestovatelskému průjmu, nejčastěji se uvádí *Lactobacillus GG*, *L. acidophilus* LA5, *Bifidobacterium lactis* Bb-12 (Gueimonde a Salminen 2005).

4.4. Průjmy způsobené rotaviry

Příznivý vliv rodu *Lactobacillus*, druhy *L. rhamnosus* a *L. reuteri*, na průjmy způsobené rotavirovou infekcí byl prokázán. Jedná se o zesílení odpovědi střeva na rotavirus. Po podávání probiotik došlo k významnému vzestupu IgA specifických protilátek proti rotavirům v séru pacientů. Rovněž došlo k rychlejší obnově přirozené střevní mikroflóry a snížení střevní permeability. U dětí, které trpí těmito průjmy a zároveň užívají probiotika, byl zaznamenán zkrácený průběh onemocnění (Nevoral 2005).

Délka průjmového onemocnění u hospitalizovaných dětí léčených laktobacily byla zkrácena v průměru o 0,7 dne oproti skupině s placebem (Van Niel et al. 2002). Laktobacily pravděpodobně zvyšují expresi a zpracování střevních mucinů, které mají ochrannou funkci při infekcích střev (Jonathan a Teitelbaum 2005). Ve studiích zabývajících se imunomodulačním účinkem probiotik byl 49 dětem s akutním rotavirovým průjmem podán *Lactobacillus GG* (LGG), *L. casei* subsp. *rhamnosus* (*Lactophilus*) nebo kombinace *Streptococcus thermophilus* a *L. delbrückii* (*Yalacta*). Průměrná délka trvání průjmu byla u dětí ve skupině LGG 1,8 dní, ve skupině *Lactophilus* 2,8 dní a ve skupině *Yalacta* 2,6 dní. Jen LGG tedy prokazatelně zvýšil počet buněk sekretujících rotavirus-specifický IgA a hladinu krevního IgA u rekonvalescentních pacientů (Majamaa a kol. 1995). Tato a podobné studie naznačují, že humorální imunitní systém má význam pro vliv probiotik. Studie srovnávající účinnost tepelně inaktivovaného LGG oproti živým bakteriím při léčbě rotavirového průjmu ale dokazuje, že zvýšená humorální odpověď ne zcela vysvětluje klinický účinek probiotik. Zkrácení délky trvání průjmu bylo stejné u obou skupin, ale průkazně méně kojenců dostávajících tepelně inaktivované kmeny mělo detekovatelnou IgA odpověď (Kaila a kol. 1995).

4.5. Průjmy způsobené terapií antibiotiky

Léčba antibiotiky narušuje přirozenou rovnováhu střevní mikroflóry a tím pádem dochází k namnožení nežádoucích mikroorganismů. Zhruba u 20 – 40 % pacientů léčených antibiotiky se jako nežádoucí účinek objeví průjem. Pokud jsou probiotika podávána během terapie, může výskyt průjmových onemocnění klesnout až o jednu třetinu a v případě, že už pacient průjmy trpí, snižují probiotika jak jeho délku, tak intenzitu (Nevoral 2005). Užití probiotik (především *Lactobacillus GG* (LGG), „*Saccharomyces boulardii*“, *E. faecium*, *Lactobacillus acidophilus* a *L. bulgaris*) napomáhá a urychluje obnovení původní mikroflóry jak u dospělých, tak u dětí (Lata et al. 2007, Szajewska 2007). Studie, v níž 16 dobrovolníků bralo jeden týden erytromycin prokázala, že současné podávání jogurtu s LGG nejen redukovalo počet dnů s průjmem z 8 na 2, ale rovněž snížilo vedlejší účinky jako bolest břicha z 39% na 23% (Siitonen et al. 1990). V jiné studii, s dvojí placebo kontrolou, bralo 188 dětí 10 dnů antibiotika. Ve skupině s LGG se incidence průjmu snížila z 26% na 8% a délka průjmu se zkrátila z 5,8 dnů na 4,7. V placebo skupině byla konzistence stolice, založená na vizuálním hodnocení, řidší (Vanderhoof et al. 1999).

5. Prevence nádorových onemocnění

Není žádný přímý důkaz u člověka, který by potvrzoval potlačení rakoviny díky konzumaci probiotik. Nicméně, je zde významný nepřímý důkaz založený na rozsáhlých *in vitro* studiích a studiích na laboratorních zvířatech (Rafter 2002). Mechanizmy, kterými bakterie mléčného kvašení inhibují rakovinu tlustého střeva, mohou zahrnovat změnu metabolické aktivity intestinální mikroflóry, změnu fyzikálně chemických podmínek v tlustém střevě, vazbu a degradaci potencionálních karcinogenů, kvantitativní a/nebo kvalitativní změny v intestinální mikroflóře podílející se na produkci karcinogenů, produkce protinádorových a antimutagenních složek, zvýšení imunitní odpovědi hostitele a kladné efekty na fyziologii hostitele. V průběhu let nebyla publikována žádná studie zkoumající vliv probiotik na rakovinu tlustého střeva přímo na člověku (Fedorak a Madsen 2004).

Přímé antiproliferativní působení na nádorové buňky prokázala mléka fermentovaná kmeny *Bifidobacterium infantis*, *B. bifidum*, *B. animalis*, *Lactobacillus acidophilus* a *L. paracasei*. Samotné mléko ani v něm obsažený laktalbumin a β -laktoglobulin růst nádorových buněk neovlivňovaly. Výzkumy evidují inhibici genotoxicity známých karcinogenů v *in vitro* i *in vivo* studiích, prováděných jak na lidských dobrovolnících, tak na zvířatech (Burns a Rowland 2000, Hronem et al. 2006).

Studie na zvířatech, kterým byla podávána směs probiotik (*Bifidobacterium ssp.*, *Lactobacillus casei*, *L. rhamnosus*) a prebiotik (laktulóza, inulin, fruktooligosacharidy), dokázaly větší účinnost, pokud byly obě složky podávány současně (Rafter 2002b).

Některé bakteriální metabolity mohou být karcinogenní nebo genotoxické (např. přítomnost nitrosaminů, zvýšená hladina žlučových kyselin, β -glukuronidázy a β -glukosidázy, fenolové a indolové složky, nitrované polycyklické aromatické uhlovodíky, azoloučeniny, amoniak). Jejich vznik je katalyzován enzymy produkované některými druhy bakterií, nepatří však mezi ně bifidobakterie ani laktobacily. Ty naopak produkují větší množství SCFA (mastné kyseliny s kratším řetězcem), které inhibují vznik karcinogenních produktů včetně snížení aktivity výše zmíněných enzymů. Existují ale názory, kdy inhibující efekt probiotik na tyto faktory (markery) není považován za průkazný a přímý důkaz o antikarcinogenním vlivu probiotik (Burns a Rowland 2000, Holm 2003, Rafter 2002a, Rowland a Tanaka 1993, Santosa et al. 2006).

Hlavní antikarcinogenní působení probiotik je tvorba SCFA ze zbytků nestrávených sacharidů, které slouží jako výživa pro kolonocyty, ale i jako substrát pro růst střevní mikroflóry. SCFA ve střevě snižuje pH (až na hodnotu 4), což je nepříznivé pro růst a množení patogenních bakterií. Důležitá je rovněž úprava metabolických aktivit střevní mikroflóry, zvyšování imunity hostitele a vazba a degradace potenciálních karcinogenů a především úprava střevní mikroflóry, která je schopná vytvářet některé karcinogeny a promotory (Gill et al. 2002, Hronec a Kudláčková 2005, Muftuoglu et al. 2006).

Při pokusech na zvířatech (myši a krysy) po podání prokázaných karcinogenů (1,2 – dimethylhydrazin, azoxymethan) došlo k inhibici raného vývoje adenomu v tlustém střevě a k redukci polypů a nádorů. Dobrých výsledků bylo dosaženo jen s některými kmeny (*Lactobacillus acidophilus*, *L. gasseri*, *L. confusus*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus*), ve vysokých koncentracích (10^{10} buněk/kg hmotnosti) a bez tepelného ošetření bakterií (Hronec et al. 2006).

Studie na 14 pacientech s kolorektálním karcinomem, kterým byly po dobu šesti týdnů podávány fermentované mléčné výrobky, pozorovala 14% snížení aktivity β -glukuronidázy a 15% a 18% pokles žlučových kyselin a deoxycholátů. Jiná studie neprokázala snížení β -glukuronidázy ani β -glukosidázy, zato zjistila pokles nitroreduktázy a to i 3 týdny po skončení podávání probiotik, v tomto případě *Bifidobacterium bifidum* (Burns a Rowland 2000, Hronec et al. 2006).

Některé studie prokázaly snížení výskytu karcinomu u žen, které dlouhodobě konzumovaly jogurty a jiné zakysané mléčné výrobky, jiné naopak tento efekt nepotvrdily.

6. Akutní pankreatitida

Akutní pankreatitida je primárně neinfekční zánětlivé onemocnění slinivky břišní. Nejčastější komplikací je infekce, která může vést až k úmrtí pacienta. Podávání probiotik jako prevence infekcí je v poslední době často diskutovanou otázkou, přičemž výsledky prvních studií vycházejí pozitivně ve prospěch probiotik. Byl pozorován příznivý efekt při podávání *Lactobacillus sp.* společně s enterální výživou (Lata et al. 2007).

Poškození střevního epitelu podle některých studií předchází probiotika tím, že se podílí na vzniku butyrátu, který má schopnost zabránovat dalšímu poškození epitelu a podporuje jeho reparaci. Problémem ale zůstává dopravení butyrátu do střeva. V některých případech byl podáván butyrát ve formě klystýru úspěšný v redukci poškození sliznice střeva při ulcerózní kolitidě, ale ani tato terapie nemusí být efektivní, protože butyrátový roztok podávaný formou klystýru nedokáže úplně efektivně dosáhnout na tato místa (Kanauchi et al. 2005).

7. Onemocnění jater

U pacientů trpících jaterní cirhózou bývá v 50 až 70% případů zaznamenán vysoký obsah gramnegativních mikroorganismů v tenkém střevě, což je často způsobeno dlouhodobým terapeutickým snižováním tvorby kyseliny chlorovodíkové, která by za normálních okolností množení a životaschopnost patogenů potlačovala. Nárůst patogenních mikroorganismů a nedostatek probiotických kultur vede k vyšší prostupnosti střeva jak pro patogeny, tak pro toxiny a další látky, což zhoršuje stav pacientů s jaterní cirhózou a jinými zánětlivými onemocněními. Terapie probiotiky v tomto případě zamezuje nárůstu nežádoucí mikroflóry obsahující ureázu a produkující amoniak. Probiotika také mohou štěpit nevstřebatelné cukry a tím působit projímavě za účelem zbavení se nejenom mikrobů obsahujících ureázu, ale i kmenů obsahujících deaminázy (snížení obsahu toxických produktů ve střevě). Terapie probiotiky se zvažuje i u nealkoholické steatohepatitidy, kde by mohla příznivě působit prostřednictvím snížení prozánětlivých mediátorů (Frič 2005).

Jaterní encefalopatie je běžná a vážná komplikace chronické jaterní choroby, jde o „poruchu funkce centrálního nervového systému z důvodu jaterní nedostatečnosti“ (Blei a Cordoba 2001). Probiotika by mohla být ideálním prostředkem k léčbě díky jejich vlivu na střevní pH, permeabilitu střev a na imunitní systém (Solga 2003). Ústní podávání *L. johnsonii* spolu s nosičem antioxidantů, ve srovnání s antioxidanty samotnými, potlačilo u cirhotických potkanů bakteriální translokaci do mesenterických lymfoidních nodů, snížilo počty enterobakterií a enterokoků v tenkém i tlustém střevě a snížilo hladinu malondialdehydu (užívaného jako index oxidativního poškození střev; Chiva et al. 2002). Naneštěstí žádná skupina cirhotických potkanů nedostala samotný *L. johnsonii*, což znemožňuje přímé porovnání účinků samotných probiotik.

8. Zánětlivá onemocnění vagíny

Vagina zdravé ženy je osídlena různými druhy mikroorganismů, které společně tvoří vyváženou vaginální mikroflóru. Stále častěji se objevují vaginitidy způsobené především kvasinkami, které narušují obranné mechanismy vagíny (laktobacily, buněčná a humorální imunita). Vaginální mikroflóra je z velké části zastoupena rodem *Lactobacillus*, nejčastěji druhem *L. salivarius*. Ne všechny probiotické kmeny se dají považovat za vhodné a úspěšné při léčbě. Prokazatelnou účinnost proti kvasinkám mají druhy *L. brevis*, *L. gasseri*, dále se uvádí *L. rhamnosus*, který je rezistentní na spermidy a *L. fermentum*. Prospěšnost probiotik spočívá zejména ve schopnosti adheze k epiteliálním buňkám sliznice, čímž vytěsňují patogeny. Produkce peroxidu vodíku, který inhibuje růst *Candida albicans* a antimikrobiální aktivita (Hronek et al. 2006). Studie prokázaly, že po podání vhodného probiotického druhu klesá osídlení vagíny *C. albicans*, a to jak po aplikaci vaginálními čípkami, tak podáním per os ve formě doplňků stravy nebo jogurtů. Většina studií uvádí prokazatelný vliv probiotik na vaginální infekce *in vitro* i *in vivo*, přesto jejich výsledky mnohdy nejsou statisticky významné (Falagas et al. 2006, Hronek et al. 2006, Zbořil 2004).

9. Hladina cholesterolu v krvi

Mechanismy pro snížení hladiny cholesterolu v krvi v návaznosti na probiotika jsou následující: schopnost laktobacilů a bifidobakterií *in vitro* asimilovat cholesterol z média, navázání cholesterolu na povrch probiotických bakterií a jejich vyloučení z těla. Rovněž byl zjištěn vztah mezi hladinou cholesterolu a kyselinou octovou a propionovou. Zatímco kyselina octová je prekurzorem syntézy cholesterolu, propionová kyselina snižuje jak produkci glukózy, tak koncentraci cholesterolu v krvi, probiotika tedy mají potenciální schopnost hladinu cholesterolu ovlivňovat, protože fermentací ve střevě vznikají právě tyto kyseliny (Liong 2007).

Studie potvrdily snížení krevních lipidů při suplementaci dobrovolníků výrobky s obsahem *Lactobacillus gasseri* a *Bifidobacterium longum*. Výzkum na myších, které už trpěly hypercholesterolemií ukázal, že po podání kmene *Lactobacillus reuteri* se jejich stav celkově zlepšil a hladiny cholesterolu i triacylglyceridů klesly o 22 % a 33 % (Greany 2008, Liong 2007). Studie, ve kterých byly dobrovolníkům podávány páčky s obsahem *Lactobacillus paracasei*, ale hladinu

cholesterolu neovlivnily. Rovněž podávání probiotických kmenů *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 a *Bifidobacterium longum* UABL-14 ve formě kapslí 55 zdravým jedincům žádný efekt na hladinu krevních lipidů neprokázal, a to ani při podávání jedné dávky denně, ani při průběžném příjmu probiotik (Greany 2008, Liong 2007).

Ve studii, v níž dostávalo 23 lidí denně po dobu 16 týdnů tablety obsahující 3×10^7 CFU *L. acidophilus* a *L. bulgaricus*, zatímco 15 lidí nedostalo tablety žádné, byly vzorky krve odebrány nalačno před započítím studie a po sedmi a šestnácti týdnech po začátku studie. Sérový cholesterol kontrolní skupiny zůstal stejný na hodnotě 4,9 mmol/l, u experimentální skupiny se snížil z 5,7 na 5,3 mmol/l po sedmi týdnech a na 5,4 mmol/l po šestnácti týdnech (Lin et al. 1989).

9. Rizika spojená s podáváním probiotik

Aby mohl být bakteriální kmen považován za probiotický, nesmí prokazatelně vykazovat patogenitu nebo toxicitu vůči lidskému organismu. Proto i jejich rizika jsou velmi nízká a nežádoucí účinky vzácné. V ojedinělých případech pacienti léčení probiotiky uvádějí větší plynatost a střevní motilitu. Naprosto výjimečně jsou probiotika spojována se vznikem a výskytem infekčních onemocnění střev, ovšem pouze u pacientů, kteří trpěli závažným onemocněním, které značně oslabilo jejich imunitní systém. Všechny publikované studie systematicky hodnotí bezpečnost probiotik jako nedostatečnou. Používání probiotik musí být proto pečlivě zváženo, zvláště při terapeutickém užití u pacientů s vysokým rizikem vzniku oportunních infekcí nebo u pacientů s vážně poškozeným gastrointestinálním traktem (Elmer 2001). Ve většině případů jsou probiotika dobře snášena u všech věkových skupin, doporučují se i jako suplementace v těhotenství (Lenoir-Wijnkoop et al. 2007). Pokud se v souvislosti s probiotiky vyskytují nějaké komplikace nebo rizika, jsou většinou spojené se samotnými výrobky obsahujícími probiotika (nižší počet mikroorganismů nebo uváděné kmeny jsou odlišné od těch jež jsou deklarovány; Donohue 2006).

Použitá literatura na straně 24

ProbioLact - nová generace probiotik

Probiotika jsou živé mikrobiální doplňky stravy, které příznivě ovlivňují střevní mikroflóru. Za přibližně 15 let, kdy jsou probiotika na trhu, se samozřejmě v mnohém zdokonalila. Podle vývoje probiotických přípravků můžeme hovořit o 3 generacích probiotik. 1. generace – probiotika, kde bakteriální buňky neprochází žádnou úpravou (jedná se v podstatě o fermentované mléčné nebo zeleninové produkty). 2. generace – probiotika v tzv. kapslích či tabletách bez úpravy. 3. generace – probiotika vyznačující se zvýšenou stabilitou chráněná před kyselým pH žaludku díky enkapsulaci.

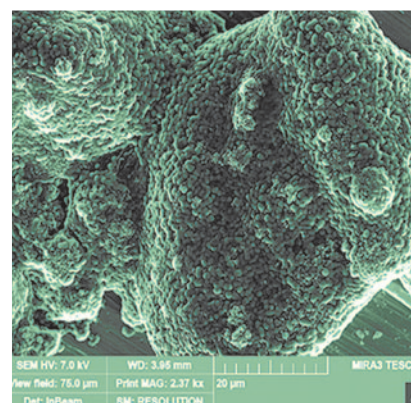
Všechna současná probiotika obsahují probiotické buňky ve formě solitérních (samostatných) buněk. Aby správně působila, musí souvisle přilnout ke střevní sliznici a vytvořit tzv. biofilm.

Co zní jednoduše, ve skutečnosti být jednoduché nemusí. Bakterie, které jsou ve výrobě kultivovány jako solitérní buňky, se musí zásadním způsobem „přeprogramovat“, aby byly schopné vytvořit biofilm.

Často se jim to nepodaří a probiotické bakterie jen tak projdou naším zažívacím ústrojím bez jakéhokoli užitku.

ProbioLact je zcela jiný, neboť obsahuje probiotické bakterie ve formě biofilmu. To znamená v obdobné struktuře, v jaké je nalezneme na střevní sliznici. Proto mluvíme o nové, již 4. generaci probiotik. Biofilmová probiotika jsou již ve výrobě kultivovaná na potravinářských nosičích tvořících biofilm. Svou strukturou jsou „naprogramovaná“ k rychlému přilnutí ke střevní sliznici. Jejich základními výhodami ve srovnání se solitérními buňkami jsou:

- Podstatně vyšší odolnost proti kyselému pH v žaludku.
- Lépe vzdorují působení antibiotik. Antibiotika ale ničí i běžné, volné probiotické bakterie.
- Perfektní přilnavost na povrchy. Přilnutí probiotik na střevní stěnu je alfou i omegou jejich účinnosti.
- Velmi dobrý antibakteriální efekt. Ve srovnání s volnými buňkami mají biofilmová probiotika vyšší antibakteriální účinek.



Sledovaný parametr	Laktobacillus acidophilus ve formě biofilmu	Laktobacillus acidophilus ve formě solitérních buněk
Odolnost proti žluči v čase	vysoká	nízká
Odolnost vůči nízkému pH v čase	vysoká	nízká
Přilnavost na povrch	vysoká	nízká
Odolnost vůči vybraným antibiotikům	vysoká	nízká

Srovnání biofilmových laktobacilů s laktobacily kultivovanými běžnými metodami:

Probiotické buňky v biofilmu jsou stabilnější, odolnější vůči kyselému PH a působení antibiotik.

ProbioLact je doposud jediným patentovaným zástupcem biofilmových probiotik na trhu.

Biofilmy tvořené probiotickými bakteriemi

1) Biofilm v lidském těle

Za normálních podmínek je v lidském organismu biofilm přítomen jako **zubní plak**, který lze odstranit, ale vždy se vytvoří znovu. Biofilm v ústech je zpravidla tvořen grampozitivními bakteriemi (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, kvasinky). Bylo identifikováno zhruba 700 druhů bakterií kolonizujících jazyk, zuby a dutinu ústní. Biofilm v ústech a jeho produkty přispívají ke zdravému stavu dásní a zubů (Huang et al., 2011).

V nekrotických tkáních, ve žlučových cestách, při infekci kostní dřeně, zánětu prostaty či cystické fibróze se biofilm může rozvinout i ve tkáních a může tak být zdrojem ohniskové infekce. Je-li do těla (arterie, žíly, močové trubice, vzdušnice) zavedena cévka, může se biofilm rozvinout na jejím povrchu v rámci několika dní a představovat zdroj nákazy. Velkým problémem je osídlení umělých srdečních chlopní či děložního tělíska. Největší „výhodou“ biofilmu je totiž vyšší odolnost, nepropustnost pro látky a vyšší kontakt mezi buňkami, tedy i vyšší možnost výměny genů, zejména genů pro virulenci a rezistenci k antibiotickým látkám. Typickým příkladem jednodruhového biofilmu jsou infekce srdeční chlopní, kdy se tvoří fibrinový matrix, který chrání bakterie před leukocyty (Donlan, 2002).

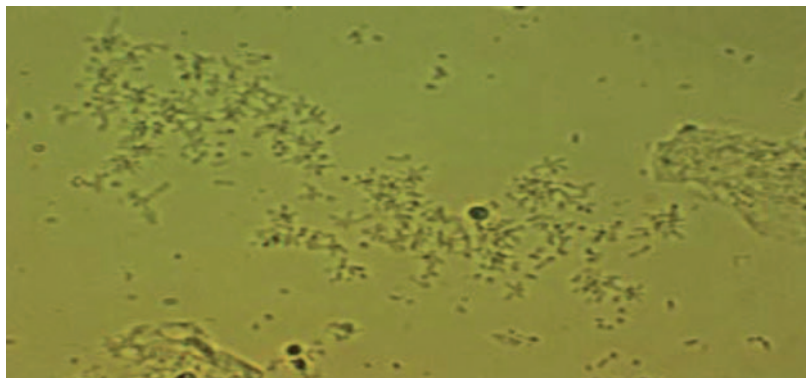
Největší množství biofilmu obsahuje GIT. Bohužel vývoj a funkce biofilmu v gastrointestinálním traktu je do značné míry omezen pouze na nemocné pacienty z důvodu odebírání vzorků biopsií či materiálem z chirurgických zákroků. To je spojeno i s užíváním antibiotik či „vypláchnutím“ střeva před endoskopií nebo kolonoskopií (Macfarlane a Dillon, 2007). Získané vzorky tedy nemusí být reprezentativním příkladem kolonizovaného střeva. Epiteliální buňky jsou přirozeně pokryty vrstvou slizu, který znemožňuje usazení patogenních mikroorganismů. Mikroorganismy v tlustém střevě mohou existovat jako individuální (solitérní) buňky, v mikrokoloniích či ve shlucích s ostatními druhy (Macfarlane a Dillon, 2007). V ojedinělých případech může biofilm tvořit pouze jeden mikrobiální druh (infekce srdečních chlopní, katetrů, protetik). Biofilm v prostředí GIT je obvykle vícedruhový a jeho rozvoj je ovlivněn podmínkami prostředí, živinami a obrannými vlastnostmi imunitního systému jedince (Macfarlane a Dillon, 2007). Jednotlivé buňky se liší od biofilmových zejména v metabolické aktivitě, vyšší rezistenci k antibiotikům a ostatním nepříznivým vlivům jako např. nízké pH.

Horní část GIT (žaludek, jícen) obsahuje převážně kultivovatelné fakultativně anaerobní mikroorganismy, které se sem dostávají z dutiny ústní (streptokoky, laktobacily). V žaludku se běžně vyskytují laktobacily, *Helicobacter pylori* a bakterie tolerantní k nízkému pH. Hodnota pH nižší než 4 výrazně eliminuje růst mikroorganismů. Biofilm v lumen střeva je tvořen živými i mrtvými buňkami a je účinnější při štěpení polysacharidů oproti neadherujícím buňkám a vytváří jako koncový produkt acetát oproti butyrátu u neadherujících (Macfarlane a Dillon, 2007). Rovněž byly zaznamenány drobné rozdíly v enzymatické aktivitě zejména pro enzymy s proteolytickou či peptidolytickou aktivitou, která usnadňuje narušení mucinu na povrchu epitheliálních buněk. Mukózní biofilm je tvořen zejména eubakteriemi, bifidobakteriemi, klostridiiemi a širokou škálou grampozitivních koků. Některé studie ale prokázaly nepřítomnost bifidobakterií a poukázaly na zhruba 3 % neklasifikovaných bakterií (Zoetendal et al. 2002). Patrné je ale i odlišné druhové zastoupení u každého jedince s ohledem na stravu a zdravotní stav. Složení mukózního biofilmu je výrazně odlišné od složení mikrobiomu ve stolici (Macfarlane a Dillon, 2007).

Vaginální mikroflóra u zdravých žen obsahuje v největší míře laktobacily (*L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners*), které produkují látky s antibakteriálními vlastnostmi, kyselinu mléčnou, hydrogen peroxid a bakteriociny (Ventolini, 2015). Pokles v počtu vaginálních laktobacilů může vést k nerovnováze, ztrátě čistoty, abnormálnímu pH a nárůstu nebezpečných bakterií (Huang et al., 2011). Laktobacily získané z biopsie zdravých žen mohou tvořit biofilm *in vitro*. Tvorba přirozeného biofilmu *in vivo* vaginálním druhem *Lactobacillus jensenii* (obr. 3) byla popsána v práci Ventolini (2015). Tvorba vaginálního biofilmu je výrazně ovlivněna druhem rodu *Lactobacillus*, koncentrací, bakteriálním růstem a chemickými

vlastnostmi média (Terraf et al., 2012). Cílem těchto prací je vyhledat vhodné kmeny rodu *Lactobacillus*, které jsou schopny tvořit biofilm, a použít je při léčbě urogenitálního traktu žen (Terraf et al., 2012).

Probiotické bakterie mohou inhibovat či pomoci předcházet **infekcím močového ústrojí**. Inhibice vytvoření biofilmu *E. coli* NTC 9001 a *Enterococcus faecalis* NTC 00775 bylo prokázáno bez ohledu zda bylo použito jedno- či vícedruhové probiotikum (Chapman et al., 2013, Chapman et al., 2014).



Obr. 1. Tvorba biofilmu druhem *Lactobacillus jensenii* v ženské vagině (Ventolini, 2014, upraveno)

2) Biofilm - probiotika

Biofilm chrání buňky před antibakteriálními látkami, fágy, a imunitním systémem hostitelského organismu, zvyšuje jejich rezistenci k nízkému pH, organickým kyselinám, nedostatku živin, vysychání a umožňuje setrvání na jednom místě v proudícím tekutém prostředí. Extracelulární polysacharidy, které tvoří matrix biofilmu, ovlivňují adhezi bakterií na mukózu, což je předpokladem pro jejich pozitivní působení v makroorganismu. Biofilm by rovněž mohl být enkapsulován místo solitérních (planktonních) buněk a tak přispět ke zvýšení rezistence produkovaných mikrokapslí dále přidávaných například do funkčních potravin (Peržinová, 2014).

Tvorba biofilmu u probiotických bakterií je považována za výhodnou vlastnost, neboť usnadňuje kolonizaci a dlouhodobé přetrvání v hostitelském organismu (Terraf et al., 2012). Druhy i jednotlivé kmeny se mezi sebou liší v probiotických vlastnostech, jako je např. místně specifická adheze v gastrointestinálním traktu, vliv na imunitu hostitele i jeho zdravou, případně zanícenou sliznici (Socol et al., 2010). Všechny testované kmeny laktobacilů prokázaly schopnost vytvářet biofilm na polystyrenovém povrchu. *Lactobacillus acidophilus* vykazoval nejvyšší míru tvorby biofilmu. Ko-agregace mezi laktobacily a třemi patogenními kmeny byla rovněž prokázána (Ventolini, 2014). Ve studii Lin et al. (2015) byla prokázána inhibice kmene *Streptococcus mutans* testovanými probiotickými kmeny *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus casei* LC01, *Lactobacillus plantarum* ST-III, *Lactobacillus paracasei* Lpc-37 a *Lactobacillus rhamnosus* HN001. Supernatant pouze dvou kmenů (Shirota, HN001) byl schopen inhibovat *S. mutans* rostoucí v biofilmu. Inhibice byla zapříčiněna tvorbou kyselého prostředí a bakteriocinům podobnými peptidy.

Široké využití mikroorganismů izolovaných z lidského, popřípadě zvířecího těla, je popsáno v literatuře.

Sanders et al. (2007) prokázal, že *L. reuteri* RC-14 je schopný vytlačit biofilm *G. vaginalis* a potenciálně tak může znovu napomoci navrácení ochranné mikroflóry v urogenitálním traktu žen. Některé probiotické účinky jsou biofilmu zesíleny, např. kmeny *L. reuteri* produkují v biofilmu více reuterinu, což je antimikrobiální faktor inhibující grampozitivní i gramnegativní bakterie, kvasinky i protozoa (Jones a Versalovic, 2009). Kmeny rodu *Lactobacillus* a *Enterococcus* izolované z **vaginální mikroflóry** klisen byly charakterizovány (adheze k vaginálnímu epitelu, antimikrobiální aktivita, tvorba biofilmu) za účelem získání vhodných kmenů, které by mohly být využity jako probiotika koní (Fraga et al., 2008). *Lactobacillus fermentum* SK5 izolovaný z vaginální mikroflóry zdravé ženy byl testován jako možné probiotikum. Tento kmen přežíval v pH 3-4, 0,1-0,2% žluči, nebyl ovlivněn pepsinem (3 g/l) ani pankreatinem (1 g/l). Kmen *L. fer-*

mentum SK5 má antimikrobní potenciál vůči gastrointestinálnímu patogenu *E. coli* a vaginálnímu patogenu *Gardnerella vaginalis* a zároveň u něho byla prokázána schopnost adheze k epiteliálním buňkám (HeLa, HT-29 a Caco-2) a tvorby biofilmu (Kaewnopparat et al., 2013). *Lactobacillus iners*, nejčastěji izolovaný mikroorganismus z vaginy zdravých žen, narušuje povrch, hustotu i hloubku biofilmu rodu *Gardnerella* (Saunders et al., 2007). Klinické studie potvrzují, že kmeny *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 a *Lactobacillus reuteri* RC-14 snižují riziko bakteriálních vaginóz (Saunders et al., 2007). Dále byly testovány (autoagregace, adheze k mucinu a tvorba biofilmu) kmeny druhů *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri* izolované z vaginy (Tomas et al., 2005, Terraf et al., 2014). U kmenů laktobacilů izolovaných z vagin zdravých žen byla prokázána tvorba hydrogen peroxidu a při nejnižší koncentraci 280 µg/ml prokazatelně inhibovaly růst cervikálních i jiných patogenů, *Salmonella*, *Gardnerella*, *Chlamydia*, *Trichomonas*, *Neisseria* (Dasari et al., 2014). V práci Pascual et al. (2010) bylo testováno 100 kmenů *Lactobacillus* izolovaných z vaginy zdravých žen. Kmen *L. fermentum* L23 byl vybrán (schopnost tvořit bakteriociny, schopnost kolonizace, autoagregace, adherence k vaginálnímu epitelu, agregace k bakteriálním patogenům) jako vhodný kandidát pro pokusy na myších, které potvrdily, že tento kmen by mohl vhodnou alternativou při léčbě genitálních infekcí. Kmeny *Lactobacillus plantarum* LP01 a *Lactobacillus fermentum* LF15 mohou přispívat k dlouhodobé ochraně díky jejich integraci do vaginálního mikrobiomu a adhezi k epiteliálním buňkám při použití vaginálních tablet, které pomalu uvolňují obsah. Oba kmeny jsou schopny potlačit růst *Gardnerella vaginalis* a in vitro i *E. coli*, mohou tak potlačit nejen anaerobní patogeny (Vicariotto et al., 2014).

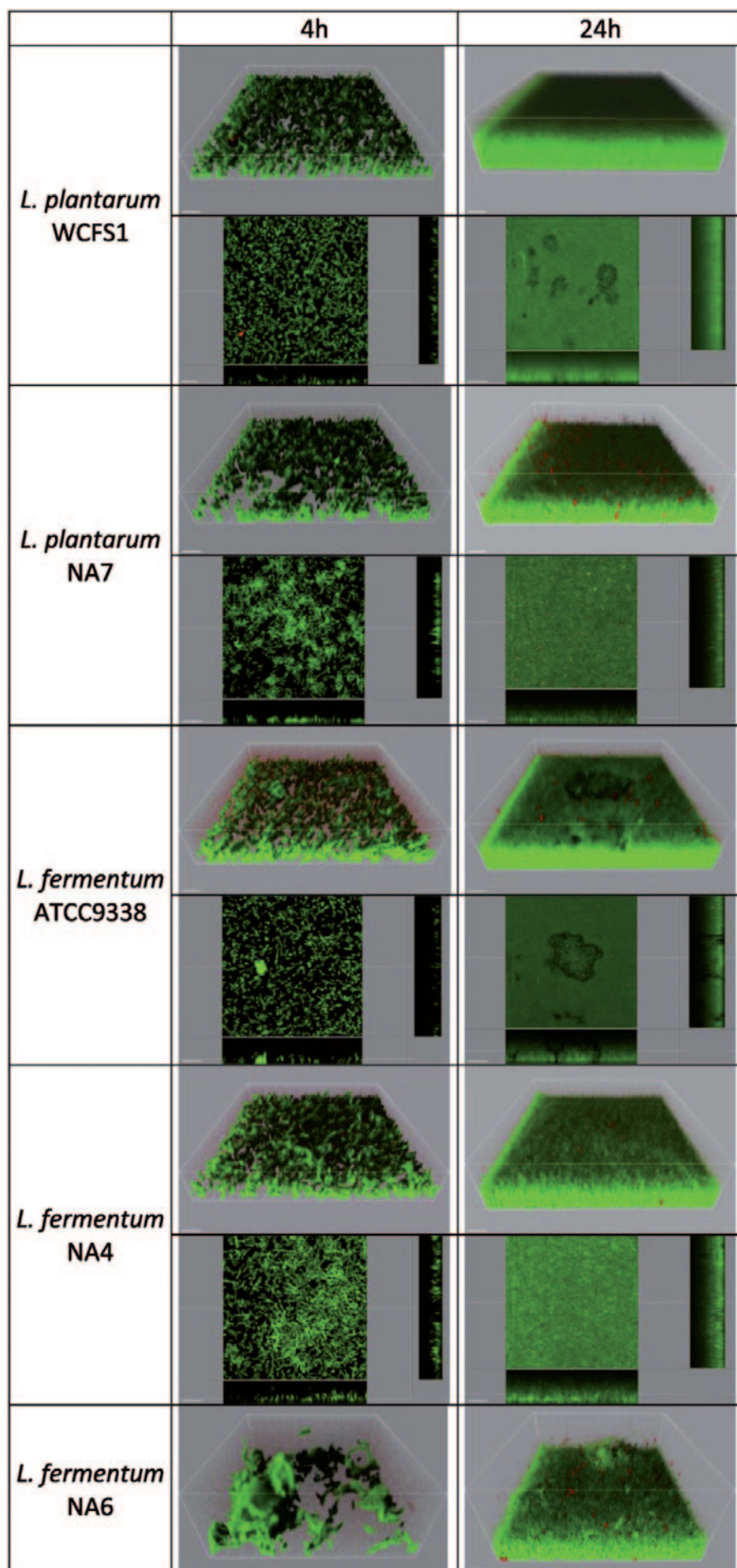
Lactobacillus reuteri inhibuje **střevní patogeny** pomocí modulace produkce cytokinů a antimikrobiálního agens, reterinu (Jones a Versalovic, 2009). Supernatant *Enterococcus faecium* bez i s úpravou pH na neutrální hodnotu má silný baktericidní (poškození membrány a buněčná lyze) pro enteroagregativní *E. coli*. Supernatant *L. casei* ss. *casei* a *L. casei* ss. *rhamnosus* měl podobné účinky pouze s upraveným pH na neutrální hodnotu. Žádný inhibiční efekt nebyl pozorován u kmenů *Bifidobacterium* a *E. faecalis*. Adheze enteroagregativní *E. coli* nebyla ovlivněna žádným vybraných kmenem (Miyazaki et al., 2010).

Ošetření **protézy** roztokem obsahujícím probiotické bakterie (*Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*) vedlo ke snížení kolonizace protézy bakteriemi a kvasinkami v některých případech až o 50 % (Free et al., 2001).

Mnoho kmenů laktobacilů a bifidobakterií izolovaných z různých zdrojů inhibuje růst ***S. aureus* a klinických MRSA** izolátů in vitro, nejčastěji jsou v literatuře zmiňovány tyto kmeny: *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Propionibacterium freudenreichii*, *Propionibacterium acnes*, *Lactobacillus paracasei*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus fermentum* and *Lactococcus lactis* (Sikorska a Smoragiewicz, 2013).

Ve studii Tulumoglu et al. (2013) bylo testováno 20 laktobacilů z **dětské stolice** (věk dětí 4-15 let) pro jejich schopnost přežít i za nízkého pH (2; 2,5 a 3), v přítomnosti žlučových solí (0,25; 0,5 a 0,75 % žlučových solí), vliv na růst patogenů a citlivost vůči 13 vybraným antibiotikům. Všechny použité kmeny inhibovaly růst *E. coli* ATCC11229, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 a *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 a byly rezistentní k teikoplaninu, vankomycinu a bacitracinu. Kmeny produkovaly 70-290 mg/l exopolysacharidů. Dosažené výsledky naznačují, že testy pro produkci exopolysacharidů, toleranci ke žlučovým solím, antimikrobiální aktivitu, antibiotickou rezistenci, agregaci laktobacilů mohou být využity při screeningu vhodných humánních probiotických kmenů (Tulumoglu et al., 2013).

Studie Aoundia et al. (2015) srovnávala tři kmeny *Lactobacillus* izolované z **lidské stolice nebo slin** (*L. plantarum*, *L. fermentum*). Kmeny tvořily biofilm na abiotickém povrchu s rozdílným množstvím biomasy (obr. 4). Pomocí metody růstu v mikrotitrační destičce s napodobením prostředí gastrointestinálního traktu bylo zjištěno, že osmolarita a nízká koncentrace žluči výrazně ovlivnila prostorovou organizaci laktobacilů. Kmeny *L. plantarum* tvořily biofilm i za vysoké koncentrace žluči a hlenu. Dále bylo prokázáno, že supernatant laktobacilů produkuje v biofilmu molekuly, které inhibují patogeny vyskytující se v jídle. Supernatant buněk biofilmu, ne však supernatant planktonních buněk, potlačil produkci tumor nekrotizujícího faktoru α.



Při analýze 64 kmenů *Lactobacillus salivarius* izolovaných ze **slin** byly vybrány 2 kmeny, K35 a K43, které výrazně inhibovaly rozvoj biofilmu *Streptococcus mutans*. Inhibice byla výrazně vyšší než u nejpoužívanějšího probiotického kmene *L. rhamnosus* GG (Wu et al., 2015).

Probiotické bakterie či bakteriální biofilm by se mohl využívat při prevenci proti **zubnímu kazu**. Antimikrobiální aktivita proti ústním streptokokům byla sledována v práci Lee a Kim, 2014). Probiotika byla přidána k bakteriím ve slinách, které obsahovaly i *Streptococcus mutans*. Kmeny rodu *Lactobacillus* silně inhibovaly růst ústních streptokoků a tvorbu biofilmu, který přispívá k zubnímu kazu. *Lactobacillus rhamnosus* nebyl začleněn do tvořícího se biofilmu a narušuje produkci glukanu *S. mutans*. Naproti tomu *L. acidophilus* a *L. casei* byly začleněny do tvořícího se biofilmu.

Obr. 2. Prostorová organizace biofilmu tvořeného kmeny *Lactobacillus* po 4 a 24 h inkubace.

Před pozorováním byly buňky značeny barvičkou, která se váže na nukleové kyseliny. Biofilm je vždy znázorněn ve 3D projekci (horní obázek) a jako průřez (dolní obrázek). (Aoundia et al., 2015, upraveno) Supernatant kultury *Lactobacillus casei* ATCC334 jak planktonních buněk, tak biofilmu byl použit pro ošetření makrofágních monocytických buněk THP-1. Produkce tumor nekrotizujícího faktoru a byla potlačena pouze v přítomnosti supernatantu biofilmové formy kultury (konkrétně GroEL) a bylo potvrzeno, že rozvoj biofilmu u rodu *Lactobacillus* ovlivňuje imunitní odpověď (Rieu et al., 2014).

Vliv technologie kultivace probiotik ve formě biofilmu na nosiči na probiotické vlastnosti kmene *Lactobacillus acidophilus*

Abstrakt

Probiotika jsou živé mikroorganismy, která pokud jsou přijímána v dostatečném množství působí pozitivním účinkem na hostitele. Mechanismus účinku je různorodý a zahrnuje: vylepšení gastrointestinální bariéry, modifikaci střevní mikroflóry pomocí indukce produkce antimikrobiálních peptidů hostitelem, uvolňování probiotických antimikrobiálních faktorů, kompetice pro adhezi na střevní epitel a imunomodulaci hostitele. S mechanizmy účinku a průchodu hostitelským gastrointestinálním systémem jsou spojeny i probiotické testy vyžadované po probiotických kmenech. Mezi hlavní zkoumané parametry patří schopnost odolání sníženému pH, schopnost odolání žlučí, schopnost inhibice růstu patogenních kmenů a adherence na tkáňové kultury simulující střevní epitel.

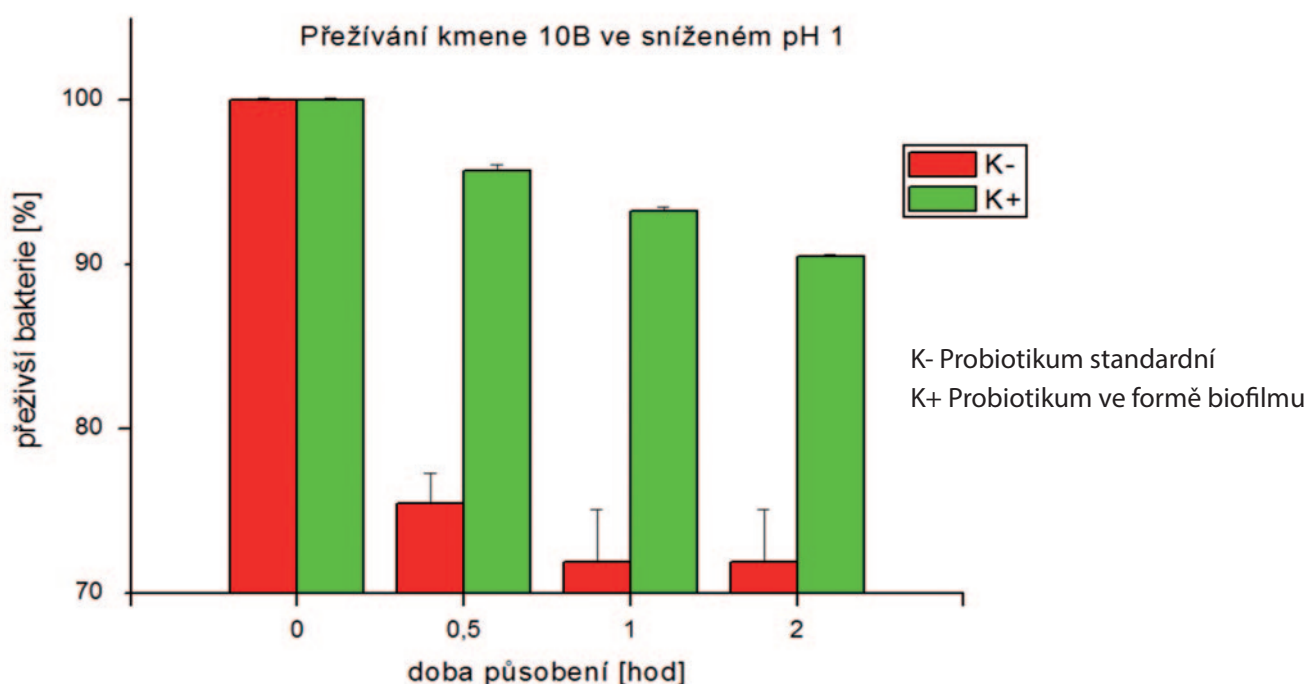
V rámci testů byly zkoumány vybrané parametry nové formy probiotického preparátu – biofilmové probiotikum. To tvoří probiotický kmen *Lactobacillus acidophilus* narostlý na vybraných potravinářských nosičích. Vlastnosti biofilmu se značně liší od planktonické formy v mnoha ohledech z nichž nejzajímavější parametry z hlediska probiotických vlastností je odolnost vůči environmentálním vlivům, antimikrobiálním látkám a zvýšená schopnost kompetice ve vícedruhovém prostředí.

Bylo provedeno srovnání planktonicky získané formy a biofilmové formy probiotika *Lactobacillus acidophilus* v následujících vlastnostech (i) odolnost proti sníženému pH, (ii) odolnost proti působení žlučových solí, (iii) adherence na tkáňové kultury a polystyren, (iv) schopnost inhibice růstu patogenních kmenů a (v) rezistence vůči antibiotikům.

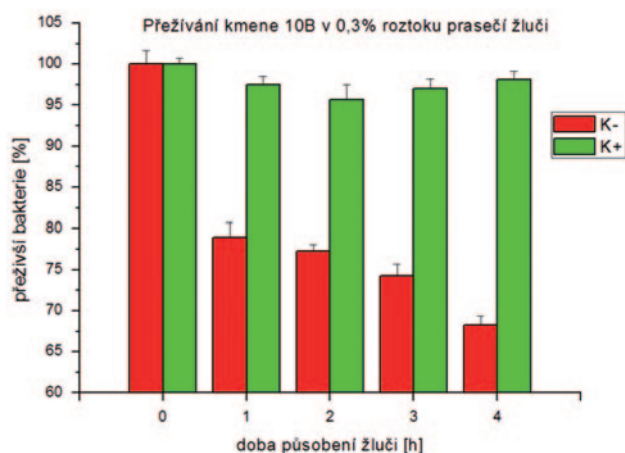
Biofilmový typ probiotika vykázal odlišné parametry než typ planktonický. Mezi změněné parametry patří: zvýšená odolnost proti nízkému pH; zvýšená odolnost proti působení žlučových solí; zvýšená adherence na tkáňové kultury; změna v inhibici patogenních kmenů a odolnost vůči antibiotikům.

Výsledky

Přežívání biofilmového probiotického kmene *L. acidophilus* ve sníženém pH



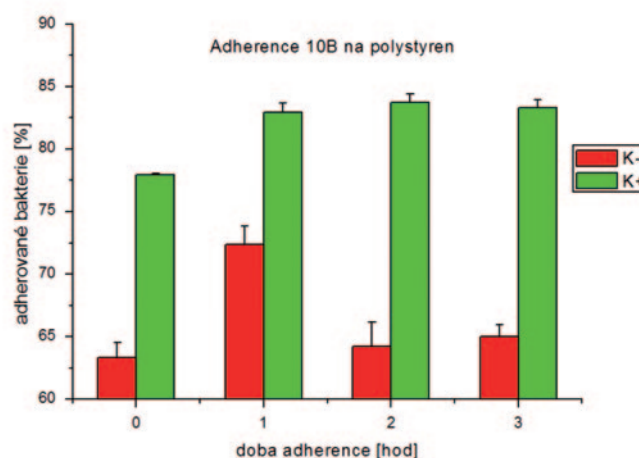
Přežívání biofilmového probiotického kmene *L. acidophilus* v roztoku žluči



K- Probiotikum standardní

K+ Probiotikum ve formě biofilmu

Adheze biofilmového probiotického kmene *L. acidophilus* na povrchy



K- Probiotikum standardní

K+ Probiotikum ve formě biofilmu

Inhibice růstu vybraných patogenních kmenů biofilmovým probiotikem

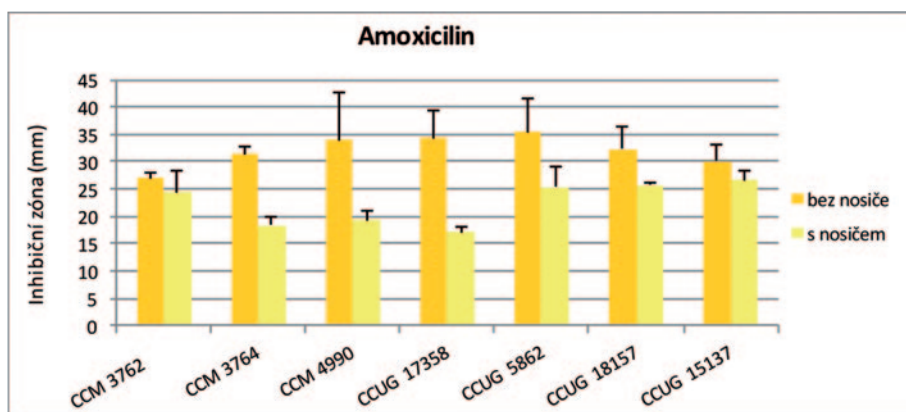
Tabulka č. 1: Výsledky měření inhibice patogenních kmenů (S – senzitivita, R – rezistence, I – neurčitelnost).

Kmen	S/R/I			
	Živé buňky		Lyzát	
	bez nosiče	s nosičem	bez nosiče	s nosičem
<i>Listeria monocytogenes</i> HUB-3	S	S	R	R
<i>Clostridium sordelli</i> CCM 4611	S	S	R	R
<i>Escherichia coli</i> CCM 3988	I	S	I	I
<i>Shigella flexneri</i> HUB-9	R	R	R	R
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CCM 1960	R	R	R	R
<i>Salmonella ser. enteritidis</i> HUB-22	R	S	R	R
<i>Staphylococcus aureus</i> CCM 3953	R	S	R	R
<i>Proteus vulgaris</i> CCM 1749	R	R	R	R
<i>Candida albicans</i> CCM 8269	R	R	R	R

Biofilmové probiotikum vykazuje vyšší antimikrobiální účinek proti vybraným patogenním bakteriím ve srovnání s klasickou planktonickou formou probiotika.

Výsledky:

Z výsledků testů provedených na probiotických bakteriích vyplývá, že ve vztahu k testovaným antibiotikům představuje adheze na nosič výhodu oproti planktonní formě probiotik, neboť rezistence vůči antibiotikům se po inkubaci s nosičem mírně zvyšuje, což se projevuje zmenšením inhibičních zón způsobených antibiotikem na misce po rostlé testovaným kmenem.



Orální probiotika

Úvod

Probiotika byla vždy zkoumána především pro aplikaci na intestinální trakt. Řada výzkumů však ukazuje, že probiotika mají potenciální prospěšné účinky i v oblasti žaludku, vaginální mukózy, močového traktu, kůže a ústní dutiny. Mikroorganismy přítomné v našich ústech tvoří první linii obrany proti patogenům a důležitou část naší imunitní ochrany. Pokud je narušena rovnováha orálních bakterií například stresem, onemocněním nebo antibiotiky, může to rychle vést k problémům, jako jsou infekce horních cest dýchacích, ušní infekce nebo špatný dech.

Infekce horních cest dýchacích jsou nejčastější příčinou návštěvy pediatra a *Streptococcus pyogenes* je hlavní příčinou akutní pharyngeální infekce, hlavně u dětí mezi 5 a 12 rokem. V současné době se tato infekce léčí širokospektrými antibiotiky, které lékaři předepisují odhadem v 90 % případů návštěvy lékaře kvůli infekci horních dýchacích cest. Z tohoto důvodu může mít probiotická strategie účinná v profylaxi pharyngitidy významný sociální benefit.

Zprvu se vědci pokoušeli zjistit, zda by již osvědčená probiotika mohla mít vliv na mikrobiotu ústní dutiny, ale tyto bakterie neměly žádnou *oral persistence* a žádný *oral cavity health benefits*, které by nějak zásadněji přispívaly ke stimulaci imunitního systému. Logičtější postupem se zdá využití mikrobů izolovaných z jejich přirozeného prostředí ústní dutiny zdravých jedinců. Tímto směrem se vydal prof. Tagg z katedry mikrobiologie Univerzity v Otagu na Novém Zélandu.

Tagg

K výzkumu streptokokové infekce prof. Tagga přivedla vlastní zkušenost, kdy jako teenager dostal infekci *Streptococcus pyogenes*, která vedla k revmatické horečce, a následně musel denně brát penicilin po dobu několika let.

V 80. letech minulého století začal provádět stěry z ústní dutiny školních dětí, které vykazovaly neobvykle silnou imunitní obranu proti sezónním onemocněním. Analýzou jejich slin zjistil, že tyto děti mají v ústech bakterie (určité kmeny *Streptococcus salivarius*), které produkují přirozené antimikrobiální látky. Tyto látky nazval BLIS (bakteriocin-like inhibitory substances). Později byly tyto peptidy identifikovány jako salivaricin A2 (2,368-Da) a B (2,740-Da), ale přezdívka BLIS už jim zůstala. Oba typy salivaricinu vykazují *in vitro* inhibiční aktivitu proti *S. pyogenes*.

Streptococcus salivarius

Streptococcus salivarius je sférická, G+ bakterie, která je hlavním kolonizátorem ústní dutiny a tvoří až 40% ústní mikrobioty zdravého člověka. Ve slinách je přítomen v množství 1×10^7 CFU/ml. Je znám jako *pioneer colonizer of infants*, neboť jej miminko dostává brzy po narození od své matky v mateřském mléce. Některé kmeny *S. salivarius*, jak zjistil prof. Tagg, produkují BLIS (bakteriocin-like inhibitory substances). Bakteriociny jsou látky, které zabíjejí mikroby fylogeneticky blízké kmeni, který je „vyrobil“. Předpokládáme, že bakteriociny omezují růst bakterií, které mají tendenci zabírat stejnou ekologickou niku z důvodu soupeření o stejné živiny a místo. V případě *Streptococcus salivarius* mají některé kmeny schopnost omezovat růst jiných streptokoků stejného prostředí, tedy ústní dutiny. Dále se budu zabývat nejzajímavějšími kmeny této skupiny.

Streptococcus salivarius K12 (BLIS K12)

Při výběru vhodného kmenu pro potenciální probiotické využití byl zvolen *Streptococcus salivarius* K12. Důvodem byla především tvorba BLIS - salivaricinu A2 a salivaricinu B. Pomocí těchto dvou lantibiotik, která jsou kódována 190 kb megaplasmidem, dokáže *Streptococcus salivarius* K12 efektivně zamezit růstu beta-hemolytických bakterií *Streptococcus pyogenes*, který je znám jako původce pharyngitidy, tonsilitidy a otitidy. Tato inhibiční aktivita je svázaná s produkcí lantibiotik, protože BLIS K12 P(-), stejný kmen bez 190 kb plasmidu, nevykazuje žádný efekt proti růstu *Streptococcus pyogenes*. BLIS K12 navíc inhibuje růst *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Micrococcus luteus*, *Streptococcus anginosus*, *Eubacterium saburreum*, and *Micromonas micro*. Některé z nich jsou potenciálními patogeny ústní dutiny a uší, způsobujících halitozu (špatný dech) a akutní zánět středního ucha.

Další příznivou vlastností BLIS K12 je jeho schopnost adherovat na buněčný epitel ústní dutiny. Studie, ve které koinkubovali K12 s bioluminescentním *S. pyogenes* ukázala, že K12 se velmi ochotně váže k lidským epiteliálním buňkám a může interferovat s navázáním *S. pyogenes* (Santagati M. et al. 2012, Guglielmetti S. et al., 2010). Efektivita kolonizace ústní dutiny kmenem K12 se zvýší, když před aplikací zredukujeme původní populaci streptokoků buď antiseptickou ústní vodou (např. chlorhexidinem), nebo po léčbě antibiotiky (Wescombe PA et al. 2006, Horz HP et al., 2007, Burton JP et al. 2006). Zatím nepublikovaná studie prokázala, že ve většině případů stačí na kolonizaci ústní dutiny 1 základní kůra Bactoralu s BLIS K12 obsahující 1 bilion živých CFU K12 (Wescombe Pa et al.). Další předběžné studie ukazují, že BLIS K12 je schopen kolonizovat horní část respiračního traktu dětí již 3 dny po prvním podání a je možno ho detekovat ještě 32 dní po vysazení.

Několik in vitro experimentů na tkáňových kulturách prokázalo, že K12 pomáhá udržovat buněčnou homeostázu. V jedné zajímavé studii postavené na vyšetření 1530 genů Lidských bronchiálních epiteliálních buněk pomocí technologie microarrays zjistili, že koinkubace *S. salivarius* s bronchiálními epiteliálními buňkami ovlivnila expresi 660 genů epiteliálních buněk, účastnících se vrozené imunitní odpovědi. Bližší analýza ovlivněných genů ukázala, že K12 přispívá k udržení homeostázy mezi lidskými a bakteriálními buňkami tím, že redukuje prozánětlivou imunitní odpověď. Pomocí metody enzyme-linked immunosorbent assay byla ve stejné studii prokázána významná redukce hladiny cytokinu IL-8 (z 318 na 5.1 pg/ml) produkovaného bronchiálními buňkami jako odpověď na přítomnost *P. aeruginosa*. IL-8 má významnou úlohu v patogenezi gingivitid (zánět dásní), tudíž by K12 mohl přispět k zmírnění projevů této nemoci. Rovněž byla popsána redukce sekrece neutrofilního chemotaktického faktoru Gro- α , který stimuluje produkci IL-8 epiteliálními buňkami. Mechanismus imunosuprese kmenem K12 můžeme vysvětlit skrze inhibici aktivace signální dráhy NF κ B. Na druhou stranu došlo k up-regulaci exprese velkého počtu genů odpovědných za přirozenou imunitu proti virovým infekcím a tumorům (např. INF γ). Z toho vyplývá, že K12 je schopná redukovat zánětlivou odpověď, ale také aktivovat epiteliální buňky pomocí signálních molekul k rychlé a cílené odpovědi proti virovým nebo bakteriálním patogenům aby nedošlo k rozšíření infekce – tato role se obecně přisuzuje komenzálním bakteriím.

Bezpečnost

Bezpečnost Kmenu K12 byla ověřena sérií studií Výsledek: *Streptococcus salivarius* K12 lze považovat za bezpečný pro lidskou spotřebu a může být použit v přípravcích určených pro jeho použití jako probiotika pro orální kolonizaci.

Roku 2011, BLIS Technologies obdrželo GRAS status ('generally regarded as safe'), který nyní umožňuje zařazovat probiotikum BLIS K12 jako ingredienci do potravinových výrobků.

Účinnost

PŘEDBĚŽNÉ STUDIE:

Halitóza (zápach z úst) – 23 lidí po 3 dny proplachovalo ústa ústní vodou s chlorhexidinem, následně brali K12 nebo placebo. 85 % lidí K12 úspěch, 30% placebo-úspěch. *In vitro* průkaz- K12 inhibuje některé klíčové G- anaeroby (např. *Prevotella spp.*) účastnících se halitózy (zápach z úst).

Zánět středního ucha – v nemocnici v Dunedin, Nový Zéland 13 dětí – čekatelé na *grommet implants*, všichni s historií opakujících se zánětů středního ucha. 3 měsíce brali K12 nebo placebo a 9 z nich dokončilo studii. Děti K12 (n=6) měly daleko méně často ušní infekce (0.22 za měsíc) než před začátkem studie (0.5, n=13) a také ve srovnání s menší placebo skupinou (0.55, n=3).

Streptokoková pharyngitida – 24 dětí s opakujícími se tonsilitis (0.33 epizod za měsíc) dostávali denně 1 dozu K12 nebo placebo. U 18 dětí K12 proběhlo méně epizod (0.1) než u 6 placebo dětí (0.19).(data ještě nebyla publikována).

PUBLIKOVANÉ STUDIE:

Fantinato VC et. al. (1999). Production of bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) by *Streptococcus salivarius* strains isolated from the tongue and throat of children with and without sore throat. *Rev. Microbiol.* 30, 332–334.

- Studie ukázala, že děti, které měly časté a klinicky ověřené bolesti hrdla, měly v ústní dutině signifikantně méně pravděpodobně *S.salivarius* produkující BLIS než děti, které neměly bolesti hrdla po dobu 3 let zpátky.

Dierksen KP, Tagg JR. (2000). The influence of indigenous bacteriocin-producing *Streptococcus salivarius* on the acquisition of *Streptococcus pyogenes* by primary school children in Dunedin, New Zealand. In: *Streptococci and Streptococcal Diseases Entering the New Millenium*. Martin DR, Tagg JR (Eds). Securacopy, Auckland, New Zealand.

Studie prokázala, že děti „vlastníci“ populaci *S.salivacinu* produkující salivaricin A a/nebo B, měly signifikantně nižší výskyt *S.pyogenes* než děti, které ji neměly (17 vs 32%, respectively, n=228).

Di Piero, F., et al. (2012). Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media. *International Journal of General Medicine*.

- 41 dětí, trpících opakovanými ušními a krčními infekcemi, bralo 90 dní BLIS K12 (5 bilionů CFU – BACTOBLIS – viz. prezentace), kontrolní skupina – 17 v té chvíli zdravých dětí. Výsledek – K12 způsobuje redukcí případů streptokokové pharyngeální infekce (cca 90 %) a/nebo případů zánětu středouší (cca 40 %). V následujícím půl roce po vysazení K12 cca 65% v obou případech.

Di Piero, F., et al. (2013). Clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in adults. *Expert Opinion on Biological Therapy*.

- 40 dospělých, trpících opakovanými ušními a krčními infekcemi, bralo 90 dní BLIS K12 (BACTOBLIS) anebo placebo. 83 % prevence opakování nemoci. V následujícím půl roce po aplikaci K12 cca 60 %.

Oral candidosis – několik dřívějších studií (asi 4) nepřímo ukazují na skutečnost, že *S. salivarius* může inhibovat oral kandida, ale recentní studie japonské Teikyo University (Ishijima at al. 2012) prokázala, že *S. Salivarius in vitro* inhibuje růst a kolonizaci *Candida albica* ne přímo zabíjením kvasinek, ale změnou jejich schopnosti adherovat. Když kvasinky nemohou adherovat, nemohou růst v určitém tkáňovém systému (pro tuto studii vyvinuli laboratorní model, který odpovídá prostředí ústní dutiny myši). Bylo by zajímavé provést klinické studie na člověku.

Závěr

Zdá se, že K12 je vhodným kmenem pro použití jako probiotikum orální dutiny a dýchacích cest, protože:

- 1) má přirozenou tendenci obývat lidskou ústní dutinu
- 2) je silně kompetitivní s velkým počtem potenciálních orálních patogenů.
- 3) stimuluje protizánětlivou odpověď
- 4) moduluje genovou expresi spojenou s adhezí k epiteliálním buňkám a homeostází.

Díky této strategii se K12 zdá být dobře tolerovaná na epiteliálních površích, zatímco aktivně chrání hostitele tím, že inhibuje replikaci patogenů pomocí BLIS a stimuluje redukcí virové replikace způsobené cytokiny. Dále snižuje zánětlivou odpověď a apoptózu způsobenou patogeny.

Toto jsou výsledky publikovaných výzkumů. K těmto *in vitro* prokázaným závěrům (ne jen z laboratoří Nového Zélandu) se začínají přidávat klinické studie, které ověřují účinek K12 v praxi.

Bactoral

16 tbl.

Doplněk stravy



První orální probiotikum pro doplnění přátelské mikroflóry krku, dutiny ústní a středouší.

Obsahuje probiotickou kulturu *Streptococcus salivarius* K12, která tvoří antimikrobiální látky salivaricin A2 a salivaricin B. Pomocí těchto tzv. lantibiotik dokáže *Streptococcus salivarius* K12 efektivně zamezit růstu beta-hemolytických bakterií *Streptococcus pyogenes*, který je znám jako původce pharyngitidy, tonsilitidy a zánětu středního ucha. Dále inhibuje růst *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* a dalších patogenů, které způsobují nachlazení, záněty ústní dutiny, akutní zánět středního ucha a halitózu.

Studie dokazují, že *Streptococcus salivarius* K12 je schopen kolonizovat horní část respiračního traktu dětí již 3 dny po prvním podání a je možno ho detekovat ještě 32 dní po vysazení.

Indikace:

- Záněty středního ucha
- Záněty čelních a nosních dutin
- Opakované záněty a infekce v dutině ústní a v krku
- Bolest, škrábání a pálení v krku
- Hygiena dutiny ústní (při aftech, parodontóze, povlaku na jazyku, zápachu z úst)
- Při užívání antibiotik a po doužívání antibiotik jako dodání přátelské ústní mikroflóry

Dávkování:

1 tableta denně, nechat volně pomalu rozpustit v ústech. Ideální je užití preparátu těsně před spaním. Po užití tablety nejíst a nepít. Při akutní infekci 2 tablety denně (1 ráno, 1 večer, vždy po jídle).

Složení:

Streptococcus salivarius K12 (1 miliarda), maltodextrin (plnivo), talek (klouzadlo), stearan hořečnatý (látko protispékavá).

Klinické studie a odborné publikace:

Di Pierro, F., et al. (2013). *Clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes in adults. Expert Opinion on Biological Therapy.*

- 40 dospělých, trpících opakovanými ušními a krčními infekcemi, bralo 90 dní BLIS K12 anebo placebo. 83 % prevalence opakování nemoci. V následujícím půl roce po aplikaci K12 cca 60 %.

Di Pierro, F., et al. (2012). *Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes and recurrent acute otitis media. International Journal of General Medicine.*

- 41 dětí, trpících opakovanými ušními a krčními infekcemi užívalo *S. salivarius* K12 vs. kontrolní skupina zdravých dětí.
- Výsledek – K12 způsobuje redukcí případů streptokokové pharyngeální infekce (cca 90 %) a/nebo případů zánětu středouší (cca 40%).

Fantinato VC et. al. (1999). *Production of bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) by Streptococcus salivarius strains isolated from the tongue and throat of children with and without sore throat. Rev. Microbiol. 30, 332–334.*

- Studie ukázala, že děti, které měly časté a klinicky ověřené bolesti hrdla, měly v ústní dutině signifikantně méně *S. salivarius* produkující salivariciny než děti, které neměly bolesti hrdla po dobu 3 předcházejících let.

Dierksen KP, Tagg JR. (2000). *The influence of indigenous bacteriocin-producing Streptococcus salivarius on the acquisition of Streptococcus pyogenes by primary school children in Dunedin, New Zealand. In: Streptococci and Streptococcal Diseases Entering the New Millennium. Martin DR, Tagg JR (Eds). Securacopy, Auckland, New Zealand.*

- Studie prokázala, že děti kolonizované populací *S. salivarius* produkující salivaricin A a/nebo B, měly signifikantně nižší výskyt *S. pyogenes* než děti, které ji neměly.

Výrobce: Pharmaceutical Biotechnology s.r.o.

Distributor: FAVEA Plus a.s., Slezská 32, 120 00 Praha 2

Seznam použité literatury:

- Akhtar M., Watson J.L., Nazli A., McKay D.M. (2003): Bacterial DNA evokes epithelial IL-8 production by a MAPK-dependent, NF-kappaB-independent pathway. *FASEB J.* 17: 1319-1321.
- Blei A. and Cordoba J. (2001): Hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol.* 96: 1968–1976.
- Borchers A.T., Keen C.L., Gershwin M.E. (2004): Probiotics and Prebiotics. In *Handbook of Nutrition and Imunity*. Totowa: Human press, 215 p. ISBN: 978-1-58829-308-4
- Bradesi S., McRoberts J.A., Anton P.A., Mayer E.A. (2003): Inflammatory Bowel Disease and Irritable Bowel Syndrome: Separate or Unified? *Curr. Opin. Gastroenterol.* 19: 336-342.
- Brouwer M.L. et al. (2006): No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clinical and Experimental Allergy*, 2006, 36:899.
- Burns A.J., Rowland I.R. (2000): Anti-carcinogenicity of Probiotics and Prebiotics. *Current Issues Intestinal Microbiology*, 1:13-24.
- Canducci F., Cremonini F., Armuzzi A., Di Caro S., Gabrielli M., Santarelli L., Nista E., Lupascu A., De Martini D., Gasbarrini A. (2002): Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication. *Dig. Liver Dis.* 34: 81-83.
- Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, LaMont JT, Pothoulakis C. (1999): *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect. Immun.* 67: 302-307.
- Donohue D.C. (2006): Safety of probiotics. *Clinical nutrition.* 15:563-569.
- Elli M., Zink R., Rytz A., Reniero R., Morelli L. (2000): Iron requirement of *Lactobacillus* spp. in completely chemically defined growth media. *J. Appl. Microbiol.* 88: 695-703.
- Elmer G.W. (2001): Probiotics: "Living drugs" *Am J Health-Syst Pharm.* 58: 1101-1109.
- Ezendam J., Loveren H. (2006): Probiotics: Immunomodulation and Evaluation of Safety and Efficacy. *Nutrition Reviews*, 64(1):1-4.
- Falagas M.E., Betsi G.I., Athanasiou S. (2006): Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58:266.
- Fedorak R.N., Madsen K.L. (2004): Probiotics and Prebiotics in Gastrointestinal Disorders. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 20: 146-155.
- Ferenčík M. (2005): *Imunitní systém – informace pro každého*. Praha: Grada Publishing s. 198-199, ISBN 80-247-1196-6
- Frič P. (2005): *Probiotika a prebiotika - renesance terapeutického principu*. Postgraduální medicína, č.6. Dostupné na World Wide Web: <http://www.zdravotnickenoviny.cz/scripts/detail.php?id=169639>
- Frič P. (2005): Probiotika v terapii chorob trávicího ústrojí. *Interní medicína pro praxi*, 7(10):435.
- Frič P. (2007): Probiotika, prebiotika a atopie. *Dermatologie pro praxi*, 1(2):87-89.
- Geier M.S., Butler R.N., Howarth G.S.(2007): Inflammatory bowel disease: Current insights into pathogenesis and new therapeutic options; probiotics, prebiotics and synbiotics. *International Journal Of Food Mikrobiology*, 115:3-6.
- Gill C.I.R., Rowland I.R. (2002): Diet and cancer: assessing the risk. *British Journal of Nutrition*, 88(51):73 .
- Greany K.A. et al. (2008): Probiotic capsules do not lower plasma lipids in young women and men. *Europien Journal of Clinical Nutrition*, 62:232-237.
- Gueimonde M., Salminen S. (2005): Probiotics. In *Encyclopedia of Human nutrition*. Hardbound: Academic press. 3:244-245, ISBN-10: 0-12-150110-8
- Hatakka K., Savilahti E., Ponka A., Meurman A., Poussa T., Nase L., Saxellin M. and Korpela R. (2001): Effect of long term consumption of probiotic milk on infection in children attending day care centres. *Br. Med. J.* 322: 1318–1319.
- Heyman M., Benlounes N., Candhal C., Blaton M.A., Desjeux J.F. and Dupont C. (1995): Threshold for immune cells reactivity to milk antigens is highly decreased in cow's milk allergic infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 20: 447.
- Holm F. (2003): *Zdravé střeva*. Denmark: Evropský projekt Fair Flow souhrnná zpráva o vlivech pro- a prebiotik. Dostupné na World Wild Web: <http://flairflow4.vscht.cz/>
- Holzapfel H.W., Haberer P., Geisen R., Björkroth J., Schillinger U. (2001): Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 73: 365-373.
- Hronek M., Kudláčková Z. (2005): Probiotika a prebiotika v profylaxi a terapii poruch GIT a v prevenci karcinogeneze. *Praktické lékařství*, 1:41-42.
- Hronek M., Kudláčková Z., Jílek P. (2006): Probiotika v profylaxi a terapii nádorových onemocnění a vulvovaginitid. *Interní medicína pro praxi*, 8(3):109-111.
- Hronek M. (2004): *Výživa ženy v obdobích těhotenství a kojení*. Praha: Maxdorf, 256, ISBN 80-7345-013-5
- Chatterjee A., Yasmin T., Bagchi D., Stohs S.J. (2003): The bactericidal effects of *Lactobacillus acidophilus*, garcinol and Protargin compared to clarithromycin, on *Helicobacter pylori*. *Mol. Cell Biochem.* 243: 29-35.
- Chiva M., Soriano G., Rochat I., Peralta C., Rochat F., Llovet T., Mirelis B., Schiffrin E.J., Guarner C., Balanzo J. (2002): Effect of *Lactobacillus johnsonii* La1 and antioxidants on intestinal flora and bacterial translocation in rats with experimental cirrhosis. *J. Hepatol.* 37: 456-462.
- Ibnou-Zekri N., Blum S., Schiffrin E.J., and von der Weid T. (2003): Divergent patterns of colonization and immune response elicited from two intestinal *Lactobacillus* strains that display similar properties in vitro. *Infect. Immun.* 71: 428-436.
- Jonathan E., Teitelbaum M.D. (2005): Probiotics and the Treatment of Infectious Diarrhea. *Pediatr Infect Dis J.* 24: 267-268.
- Kaila M., Isolauri E., Saxelin M., Arvilommi H. and Vesikari T. (1995): Viable versus inactivated *Lactobacillus* strain GG in acute rotavirus diarrhoea. *Archives of Diseases of Childhood* 72: 51–53.
- Kaňková K. et al. (2003): *Patologická fyziologie pro bakalářské studijní programy*. Brno, MU, 42 – 44.
- Kirjavainen P.V. and Gibson G.R. (1999): Healthy gut microflora and allergy: factors influencing development of the microbiota. *Ann. Med.* 31: 288–292.

- Kohout P., Zbořil V., Beneš Z. (2008): Probiotika – možná alternativa udržovací léčby idiopatických střevních zánětů. Abstrakta II. Symposium Společnosti pro probiotika a prebiotika. Dostupné na World Wide Web <http://www.probiotika-prebiotika.cz/cs/dokumenty>
- Krejsek J., Kundlová M., Kolářková M. (2007): Nutrice, probiotika a imunitní systém II. část: Nutrice, přirozená slizniční mikroflóra a individuální imunitní reaktivita. *Pediatric pro praxi*. 8(3):126-127.
- Lammers K.M., Helwig U., Swennen E., Rizzello F., Venturi A., Caramelli E., Kamm M.A., Brigidi P., Gionchetti P., Campieri M. (2002): Effect of probiotic strains on interleukin 8 production by HT29/19A cells. *Am. J. Gastroenterol.* 97: 1182-1186. <http://www.readcube.com/articles/10.1111/j.1572-0241.2002.05693.x>
- Lata J., Juránková J., Příbramská V. (2007): Probiotika v gastroenterologii a hepatologii. *Interní medicína pro praxi*, 9:8.
- Ledvina M., Stoklasová A., Cerman J. (2004): *Biochemie pro studující medicíny*. Praha: Karolinum, 541, ISBN 80-246-0849-9
- Lenoir-Wijnkoop I., Sanders M.E., Cabana M.D. (2007): Probiotic and Prebiotic Influence Beyond the Intestinal Tract. *Nutrition Review*, 65(11):477.
- Lesbros-Pantoflickova D., Corthésy-Theulaz I., Blum A.L. (2007): Helicobacter pylori and probiotics. *The Journal of Nutrition*, 2007, vol. 137:812S- 816S.
- Lin S.-Y., Ayres J.W., Winkler W., Sandine W.E. (1989): Lactobacillus effects on cholesterol: *in vitro* and *in vivo* results. *J. Dairy Res.* 72: 2885-2899.
- Liong M.T. (2007): Probiotics: A critical Review of their Potential Role as Antihypertensives, immune Modulators, Hypocholesterolemic, and Premenopausal Treatments. *Nutrition Reviews*, 65(7):320
- Lokaj J. (1991): *Úvod do lékařské imunologie*. Brno, MU:44
- Madsen K., Jijon H., Yeung H., et al. (2002): DNA from probiotic bacteria exerts anti-inflammatory actions on intestinal epithelial cells by inhibition of NF-κB. *Gastroenterology*. 122: 546.
- Majamaa H., Isolauri E., Saxelin M., Vesikari T. (1995): Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 20: 333-338.
- Mukai T., Asasaka T., Sato E., Mori K., Matsumoto M., Ohori H. (2002): Inhibition of binding of Helicobacter pylori to the glycolipid receptors by probiotic Lactobacillus reuteri. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 32: 105-110.
- Muftuoglu M., Isikgor S., Tosun S. (2006): Effects of probiotics on the severity of experimental acute pancreatitis. *European Journal of Clinical Nutrition*, 60:265-268.
- Nevoral J. et al. (2005): Probiotika, prebiotika a synbiotika. *Pediatric pro praxi*, 6(2):59-65
- Ouweland A.C. (2007): Antiallergic Effects of Probiotics 1,2. *The Journal of Nutrition*, 137:794S
- Plummer S., Weaver M.A., Harris J.C., Dee P., Hunter J. (2004): Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhoea. *Int. Microbiol.* 7: 59-62.
- Quillien G. (2002): Probiotika. France: Institut national de la recherche agronomique Dostupné na World Wide Web: <http://flairflow4.vsch.cz/>
- Rafter J. (2002a): Lactic acid bacteria and cancer: mechanistic perspective. *Br. J. Nutr.* 288: 89-94.
- Rafter J.J. (2002b): Scientific basis biomarkers and benefits of functional foods for reduction of disease risk: cancer. *British Journal of Nutrition*, 88:220
- Rembacken B.J., Snelling A.M., Hawkey P.M., Chalmers D.M., Axon A.T. (1999): Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet*. 354: 635–639.
- Rosenbaum F. (2006): Probiotika. *Pharmanews* Dostupné z World Wide Web: http://www.pharmanews.cz/2006_03/probiotika.html
- 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. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111: 389-395.
- Rowland I.R. and Tanaka R. (1993): The effects of transgalactosylated oligosaccharides on gut flora metabolism in rats associated with a human faecal microflora. *Journal of Applied Bacteriology*. 74: 667-674.
- Santosa S., Farnworth E., Jones P.H.J. (2006): Probiotics and their Potential Health claims. *Nutrition reviews*, 64:270.
- Siitonen S., Vapaatalo H., Salminen S., Gordin A., Saxelin M., Wikberg R. and Kirkkola A.-L. (1990): Effect of Lactobacillus GG yoghurt in prevention of antibiotic associated diarrhoea. *Ann. Med.* 22: 57–59.
- Solga S.F. (2003): Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Med. Hypotheses*. 61: 307-313.
- Szajewska H. (2007): Probiotics and prebiotics in pediatrics: where are we now? *The Turkish Journal of Pediatrics*, 49:232.
- Šácha P. (2008): *Antibiotika a probiotika*. Celostní medicína, Dostupné na World Wide Web: <http://www.celostnimedicina.cz/antibiotika-a-probiotika.htm>
- Špelina V. (2006): *Informace vědeckého výboru pro potraviny ve věci: Probiotika a startovací kultury*. Brno: SZU, 5-11.
- Trnková B. *Biologické materiály k biologickému vyšetření*. [cit. 11. března 2008] Dostupné na World Wide Web: http://ukb.lf1.cuni.cz/ppt/trnkova/Modul_Biol_material.pdf
- Ushiyama A., Tanaka K., Aiba Y., Shiba T., Takagi A., Mine T., Koga Y. (2003): Lactobacillus gasseri OLL2716 as a probiotic in clarithromycin-resistant Helicobacter pylori infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 18: 986-991.
- Van Niel C.W., Feudtner C., Garrison M., Christakis D.A. (2002): Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 109: 678-684.
- Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L., Hanner T.L., Lupo J.V., Young R.J. (1999): Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J. Pediatr.* 135: 564–568.
- Viljanen M. et al. (2005): Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo controlled trial. *Allergy*, 60: 494
- Zbořil V. et al. (2005): *Mikroflóra trávicího traktu: klinické souvislosti*. Praha: Grada, 15, 86-87, ISBN 80-247-0584-2
- Zbořil V. (2004): Probiotika v léčbě idiopatických střevních zánětů. *Alergie*, 6(3). Dostupné na World Wide Web: <http://www.tigis.cz/alergie/Index.htm>

- Aoudia N., Rieu A., Briandet R., Deschamps J., Chluba J., Jegu G., Garrido C., Guzzo J., 2015: Biofilm of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus fermentum*: Effect on stress responses, antagonistic effects on pathogen growth and immunomodulatory properties. *Food Microbiol.* Article in press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fm.2015.04.009>.
- Dasari S., Shouri R.N.D., Wudayagiri R., Valluru L., 2014: Antimicrobial activity of *Lactobacillus* against microbial flora of cervicovaginal infections. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* 4: 18-24.
- Donlan R., 2002: Biofilms: Microbial life on surface. *Emerging Infectious diseases.* 8:881-890.
- Fraga M., Perelmutter K., Delucchi L., Cidade E., Zunino P., 2008: Vaginal lactic acid bacteria in the mare: evaluation of the probiotic potential of native *Lactobacillus* sp. and *Enterococcus* spp. strains. *Ant. Leeuwenhoek.* 93:71-78.
- Free R.H., Busscher H.J., Elving G.J., Van Der Mei H.C., Van Weissenbruch R., Albers F.W.J., 2001: Biofilm formation on voice prostheses: in vitro influence of probiotics. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, Laryngology.* 110: 946-951.
- Huang R., Li M., Gregory R.L., 2011: Bacterial interactions in dental biofilm. *Virulence.* 2: 435-444.
- Chapman C.M.C., Gibson G.R., Rowland I., 2014: Effects of single- and multi-strain probiotics on biofilm formation and in vitro adhesion to bladder cells by urinary tract pathogen. *Anaerobe.* 27: 71-76.
- Chapman C.M.C., Gibson G.R., Todd S., Rowland I., 2013: Comparative in vitro inhibition of urinary tract pathogens by single- and multi-strain probiotics. *Eur. J. Nutr.* 52: 1669-1677.
- Jones S.E., Versalovic J., 2009: Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiology.* 9:35.
- Kaewnopparat S., Dangmanee N., Kaewnopparat N., Srichana T., Chulasiri M., Settharaksa S., 2013: In vitro probiotic properties of *Lactobacillus fermentum* SK5 isolated from vagina of a healthy woman. *Anaerobe.* 22: 6-13.
- Lee S., Kim Y., 2014: A comparative study of the effect of probiotics on cariogenic biofilm model for preventing dental caries. *Arch. Microbiol.* 196: 601-609.
- Lin X., Chen X., Chen Y., Jiang W., Chen H., 2015: The effect of five probiotic lactobacilli strains on the growth and biofilm formation of *Streptococcus mutans*. *Oral Dis.* 21: e128-e134.
- Macfarlane S., Dillon J.F., 2007: Microbial biofilms in the human gastrointestinal tract. *J. Appl. Microbiol.* 102: 1187-1196.
- Miyazaki Y., Kamiya, Hanawa T., Fukuda M., Kawakami H., Takahashi H., Yokota H., 2010: Effect of probiotic bacterial strains of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Enterococcus* on enteroaggregative *Escherichia coli*. *J. Infect. Chemother.* 16: 10-18.
- Pascual L., Ruiz F., Giordano W., Barberis I.L., 2010: Vaginal colonization and activity of the probiotic bacterium *Lactobacillus fermentum* L23 in a murine model of vaginal tract infection. *J. Med. Microbiol.* 59: 360-364.
- Peržinová K., 2014: Vliv kultivačních podmínek na tvorbu biofilmu u probiotických mikroorganismů. Diplomová práce, Masarykova univerzita, Brno.
- Rieu A., Aoudia N., Jegu G., Chluba J., Yousfi N., Briandet R., Deschamps J., Gasquet B., Monedero V., Garrido C., Guzzo J., 2014: The biofilm mode of life boosts the anti-inflammatory properties of *Lactobacillus*. *Cellular Microbiology.* 16: 1836-1853.
- Saunders S., Bocking A., Challis J., Reid G., 2007: Effect of *Lactobacillus* challenge of *Gardnerella vaginalis* biofilms. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* 55: 138-142.
- Sikorska H., Smoragiewicz W., 2013: Role of probiotics in the prevention and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Int. J. Antimicrobial. Agents.* 42:475-481.
- Soccol C., Vandenberghe L., Spier M., Medeiros A., Yamaguishi C., Lindner J., Pandey A., Thomaz-Soccol V., 2010: The potential of probiotics: a review. *Food Technol. Biotechnol.* 48: 413-434.
- Terraf M.C.L., Mendoza L.M., Tomás M.S.J., Nader-Macías M.E.F., 2014: Phenotypic surface properties (aggregation, adhesion and biofilm formation) and presence of related genes in beneficial vaginal lactobacilli. *J. Appl. Microbiol.* 117: 1761-1772.
- Terraf M.C.L., Tomás M.S.J., Nader-Macías M.E.F., Silva C., 2012: Screening of biofilm formation by beneficial vaginal lactobacilli and influence of culture media components. *J. Appl. Microbiol.* 113: 1517-1529.
- Tomás M.S.J., Zonenschain D., Morelli L., Nader-Macías M.E., 2005: Characterisation of potentially probiotic vaginal lactobacilli isolated from Argentinean women. *British J. of Biomedical Science.* 62:4.
- Tulumoglu S., Yuksekdogan Z.N., Beyatli Y., Simsek O., Cinar B., Yasar E., 2013: probiotic properties of lactobacilli species isolated from children's feces. *Anaerobe.* 24: 36-42.
- Ventolini G., 2015: Vaginal *Lactobacillus*: biofilm formation in vivo – clinical implications. *Int. J. Women's health.* [doi.org/10.2147/IJWH.S77956](http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S77956)
- Wu C., Lin C., Wu C., Peng W., Lee M., Tsai Y., 2015: Inhibitory effect of *Lactobacillus salivarius* on *Streptococcus mutans* biofilm formation. *Zoetendal et al.* 2002



Péče o atopickou pokožku začíná ve střevech ...

Bactodermal
VYROBENO PODLE ŠVÝCARSKÉHO PATENTU

doplňek stravy se sladidlem | výživový doplněk so sladidlem

OPTIMALIZOVANÁ KOMBINACE PATENTOVANÉHO PROBIOTIKA S BIOTINEM A VITAMÍNEM D PRO UDRŽENÍ ZDRAVÉHO STAVU POKOŽKY

Obsahuje probiotika a prebiotika | Obsahuje probiotika a prebiotika
Pro dospělé a děti od 3 let | Pro dospělé a děti od 3 rokov

30 pastilek

pharmaceutical biotechnology

DERMALAC ZYN

detail zdravé kůže

Bactodermal Baby
VYROBENO PODLE ŠVÝCARSKÉHO PATENTU

doplňek stravy se sladidlem | výživový doplněk so sladidlem

OPTIMALIZOVANÁ KOMBINACE PATENTOVANÉHO PROBIOTIKA S BIOTINEM A VITAMÍNEM D PRO UDRŽENÍ ZDRAVÉHO STAVU POKOŽKY

Obsahuje probiotika a prebiotika
Obsahuje probiotika a prebiotika

30 sáčků vrecušk

Pro děti od 1 roku
Pro děti od 1 roka

pharmaceutical biotechnology

DERMALAC ZYN

detail zdravé kůže

Bactodermal je doplněk stravy obsahující **kombinaci patentovaného probiotika** (*Lactobacillus paracasei* (GMNL-32&GMNL-133)) s **vitamíny** zaměřený na harmonizaci fyziologických procesů, pro normální funkci imunitního systému a tím i **zdraví pokožky** během vývoje dětí a podporu správné funkce **kožní imunity** u dospělých. Biotin přispívá k udržení zdravého stavu pokožky a vitamín D přispívá ke správné funkci imunitního systému. **Péče o atopickou pokožku začíná ve střevě.**



Videoreportáž o využití probiotik při léčbě atopického ekzému.

VYROBENO PODLE ŠVÝCARSKÉHO PATENTU



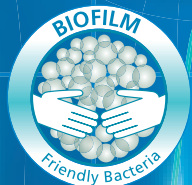
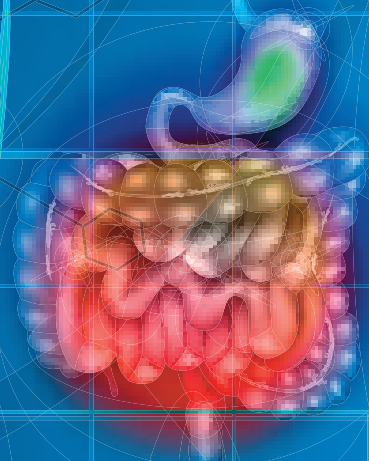
DERMALAC ZYN

www.faveaplus.cz

favea +
pro vaše zdraví

ProbioLact

**ZÁKLADEM
NAŠEHO IMUNITNÍHO
SYSTÉMU JSOU DOBŘE
FUNGUJÍCÍ STŘEVA**



***Právě tady se nachází až 85 %
našich imunitních buněk.
Jen zdravá a správnými
mikroorganismy osídlená
sliznice lidského střeva může
odolat infekcím.***

favea 
pro vaše zdraví



ProbioLact je výsledkem několikaletého výzkumu české biotechnologické společnosti, který přináší revoluci na trhu s probiotiky. V brněnských laboratořích se podařilo připravit přátelská probiotika novým, vědecky zcela převratným způsobem.

Současné probiotické preparáty obsahují přátelské bakterie ve formě volných buněk. Na střevní sliznici, kde probiotika působí, je nutné, aby tyto bakterie vytvořily **ochrannou a podpůrnou vrstvu** tzv. **biofilm**.

ProbioLact jako **jediný přípravek** na trhu obsahuje přátelské bakterie ve formě této ochranné a stimulační vrstvy – **biofilmu**.

ProbioLact je vhodný **při užívání antibiotik, při cestování** a díky vitamínu C i k podpoře správné funkce **imunity a metabolismu**.

Pokožka

Lidská kůže působí jako bariéra mezi vnitřním a vnějším prostředím, chrání tělo před mechanickým poškozením, škodlivými látkami, pronikáním patogenů a zářením. Účinně plní své funkce – ochranu, regulaci teploty, retenci vody a další – jen když je ve stavu homeostázy. Kůže také hraje zásadní roli v regulaci homeostázy těla snížením ztráty transepidermální vody prostřednictvím vnější vrstvy epidermis, *stratum corneum*.

Kůže prochází neustálou obnovou epidermis. Epidermální buňky pocházejí z kmenových buněk v bazální vrstvě epidermis, procházejí morfologickou změnou a migrují na povrch kůže. Buňky se diferencují do tří buněčných typů – bazálních buněk, spinálních buněk a granulárních buněk. Až se nakonec stanou korneocyty, které tvoří *stratum corneum*. Tento proces epidermální diferenciace, který je označován jako keratinizace, je pod kontrolou speciálních transkripčních faktorů a signálních drah. Když se migrující buňky pohybují směrem ven, tedy na povrch kůže, dochází ke zvyšování exprese genů KRT5 a KRT 14 (kódují keratin 5 a keratin 14) a zároveň ke snižování exprese KRT1 a KRT10 (kódují keratin 1 a keratin 10). Tento vysoce regulovaný proces nakonec vede k vytvoření *stratum corneum* sestávající se z přibližně patnácti vrstev hustě keratinizovaných, stratifikovaných a bezjaderných korneocytů. Tyto buňky jsou spojeny dohromady několika lipidovými dvojvrstvami (tzv. model „cihel a malty“). Korneocyty slouží jako cihly, zatímco ceramidy, cholesterol, mastné kyseliny a estery cholesterolu tvoří maltu, která drží cihly dohromady (Sinha et al., 2016). Pokud sebeobnova epidermis funguje správně, výsledná struktura cihel a malty slouží jako účinná kožní bariéra se schopností omezit odpařování, udržovat vlhkost kůže a chránit před invazí cizími organismy a látkami. Prostřednictvím svého vlivu na signální dráhy, které tento proces koordinují a jsou nezbytné pro homeostázu kůže, ovlivňuje střevní mikrobiom zdravotní stav kůže (O'Neill et al., 2016).

Mikrobiom a pokožka

Úloha střevního mikrobiomu v patogenezi onemocnění kůže je novou oblastí výzkumu, ve které teprve začínáme získávat informace. Střevním mikrobiomem nazýváme komplexní bakteriální komunity nacházející se v tenkém a tlustém střevě. Jedná se o rozsáhlou sbírku bakterií, virů, hub a prvků kolonizujících náš ga-

strointestinální systém. Tato kolekce mikrobů se počtem vyrovná počtu buněk lidského těla (Fuchs et al., 2016) a obsahuje genetický materiál 150krát větší než vlastní karyosom hostitele (Qin et al., 2010). Nedávné pokroky v metagenomice a příchod technologie sekvenování nové generace zlepšily naše chápání mikrobiomu a jeho dynamický vliv na lidské zdraví a patologii.

Podle stejného principu se nazývají tisíce bakterií, které obývají pokožku, kožním mikrobiomem. V případě kožního mikrobiomu, stejně jako střevního, je zásadní harmonické složení mikrobů, které udržuje homeostázu. Ač se to na první pohled nezdá, střevo a kůže toho mají hodně společného. Obsahují bohatou vaskularizaci, rozličné mikroby a obojí funguje jako rozhraní mezi lidským tělem a vnějším prostředím. Střevo i kůže komunikují a těsně spolupracují s nervovým, imunitním a endokrinním systémem. Takzvaná osa střeva – mozek (gut brain axis) byla popsána již v roce 1930 dermatology Johnem H. Stokesem a Donaldem M. Pillsburym. Tito autoři viděli spojení mezi emocionálním stresem – depresí, úzkostí a obavami – a s pozměněnou funkcí gastrointestinálního traktu, která byla způsobena změnou střevní mikrobioty. Mysleli si, že tato změna mikrobioty spustila a podpořila lokální i systémovou zánětlivou odpověď. Spojili tedy emocionální stav s vypuknutím kožního erytému, kopřivky a dermatitidy prostřednictvím fyziologie a bakteriologie gastrointestinálního traktu (P. Bowe et al., 2011; Stokes et al., 2019).

Spojení mezi onemocněním kůže a střevem

Je známým faktem, že se onemocnění trávicího traktu mohou projevit dermatologickými kožními nálezy. Idiopatické střevní záněty jsou spojeny s kožními projevy, jako je *pyoderma gangrenosum*, *erythema nodosum*, Sweetův syndrom a orální léze (Tavarella Veloso, 2004). Celiakie bývá doprovázena kožními onemocněními jako je *dermatitis herpetiformis*, alopecie, vitiligo a orální slizniční léze. Bylo zjištěno, že se i psoriáza (lupénka) vyskytuje častěji u pacientů s Crohnovou chorobou než u zdravých lidí (Saarialho-Kere, 2004). Kožní a zároveň střevní dysbióza byla pozorována u několika závažných onemocnění kůže jako je rosacea, psoriáza a atopická dermatitida.

Bylo zjištěno, že přerůstání bakterií v tenkém střevě (SIBO – small intestinal bacterial overgrowth) je silně spojeno s depresemi a úzkostí a odstranění SIBO anti-

biotiky vede ke zlepšení emocionálních symptomů. Jak již bylo napsáno výše, propojení mezi neurologickými a stavy a kožními onemocněními bylo pozorováno. SIBO může ohrozit správnou absorpci proteinů, tuků, sacharidů, vitamínů B a dalších živin v důsledku bakteriální interference. Přemnožené bakterie mohou úspěšně soutěžit o živiny, produkovat toxické metabolity a způsobit přímé poškození enterocytů v tenkém střevě. Nedávno bylo prokázáno, že je SIBO spojeno se zvýšenou propustností střeva a k obnovení bariérové funkce střeva stačí podávat antibiotika (Cristiano Lauritano *et al.*, 2010).

Střevní dysbióza, stav mikrobiální nerovnováhy, má potenciál negativně ovlivnit funkci kůže. Volné fenoly a p-kresol, metabolické produkty aromatických aminokyselin, jsou považovány za biomarkery narušeného střevního prostředí, protože jsou produkovány určitými patogenními bakteriemi, zejména *Clostridium difficile* (O'Neill *et al.*, 2016). Nedávné studie ukázaly, že fenoly narušují diferenciaci keratinocytů kultivovaných *in vitro*. Vysoké sérové hladiny p-kresolu jsou spojeny se sníženou hydratací kůže a zhoršenou keratinizací. Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii bylo prokázáno, že denní příjem fermentovaného mléka obsahujícího probiotický kmen *Bifidobacterium breve* Yakult a probiotické galaktooligosacharidy, snížil hladinu fenolu v séru a předcházely vysušení kůže a narušení keratinizace u zdravých dospělých žen (Miyazaki *et al.*, 2013).

Cirkulující endotoxiny ze střevních mikrobů, které se v důsledku porušení střevní bariéry dostávají do krevního řečiště, se často nachází v plazmě u pacientů s *acne vulgaris*. Cirkulující lipopolysacharidy z buněčné stěny *Escherichia coli* mohou experimentálně navodit depresi podobné chování u zvířat (Viana *et al.*, 2010), a zvýšená reaktivita na tyto antigeny je pozorována u pacientů s dráždivým střevem, kteří trpí vážnými úzkostmi (Liebregts *et al.*, 2007). V případech narušení střevní bariéry bylo hlášeno, že střevní bakterie, stejně jako metabolity střevních mikrobů, získávají přístup do krevního oběhu, akumulují se v kůži a narušují homeostázu kůže. Důkazem může být např. DNA z intestinálních bakterií, která byla izolována z plazmy pacientů s psoriázou (O'Neill *et al.*, 2016).

Chronická zácpa je také spojená s pozměněnou střevní mikroflórou. U 57 pacientů s funkční zácpou byly zjištěny výrazně nízké koncentrace probiotických bakterií rodů *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* ve stolici.

Také střevní permeabilita byla signifikantně vyšší ve srovnání se zdravými dospělými bez zácpy. U těchto pacientů navíc došlo ke zvýšené systémové imunitní reakci, téměř jistě díky větším molekulám, které se dostaly přes střevní bariéru (L Khalif *et al.*, 2005).

Skin-gut axis a neuroendokrinní systém

Vztahy mezi střevem a kůží pravděpodobně zahrnují komplexní a multifaktoriální souhrn nervových, imunitních a endokrinních systémů, jakož i environmentálních faktorů, jako je dieta a medikace. Přestože mechanismy, kterými intestinální mikrobiota působí na kožní homeostázu, nejsou dosud plně prozkoumány, zdá se, že souvisejí s modulačním účinkem střevních komenzálů na systémovou imunitu (O'Neill *et al.*, 2016). Některé střevní mikroby a metabolity – kyselina retinová, polysacharid A z *Bacteroides fragilis*, *Faecalibacterium prausnitzii* a bakterie patřící do rodů *Clostridium* IV a XI, podporují akumulaci regulačních T lymfocytů, které zprostředkovávají protizánětlivé reakce.

Psychologický stres je zahrnut jak do spuštění, tak do exacerbace (opětovného vzplanutí) různých kožních onemocnění (Torales e Ortiz, 2016). Je pravděpodobné, že střevní mikroflóra produkuje neurotransmitery v odezvě na stres a jiné vnější podněty, které by mohly modulovat funkci kůže prostřednictvím nervových drah. Komenzální mikroby ve střevě mohou produkovat norepinephrin, serotonin a acetylcholin, anebo mohou iniciovat uvolňování neurotransmiterů z enteroendokrinních buněk. Tyto neurotransmitery mohou přestupovat přes střevní epitel do krevního řečiště a indukovat tak systémovou odezvu (Rea *et al.*, 2016).

Střevní mikrobiom může modulovat střevně-kožní osu skrze přímou i nepřímou dráhu. Tryptofan, který je produkován střevním mikrobiomem, způsobuje zcitlivění kůže ke svědění. Naopak druhy *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* produkují kyselinu γ -aminomáselnou, která potlačuje svědění kůže. Nepřímou cestou je modulace hladiny cytokinů v krevním oběhu a tím ovlivnění fungování mozku, stavy úzkosti a stresu. Kortizol, který se většinou uvolňuje ve stresových situacích, může ovlivnit permeabilitu střevního epitelu a bariérovou funkci změnou složení střevního mikrobiomu. Toto může ovlivnit hladiny cirkulujících neuroendokrinních molekul jako je tryptamin, trimetylamín a serotonin a tímto modulovat kožní bariéru a zánět v kůži (Lee *et al.*, 2018).

Střevní mikroflóra produkuje krátkořetězcové mastné kyseliny (SCFAs – short chain fatty acids), mezi které patří kyselina propionová, máselná, mléčná a octová. Tyto kyseliny jsou produkovány fermentací vlákniny, kterou přijímáme v potravě. Většina z nich vzniká v tlustém střevě, které je velmi efektivně adsorbuje, takže se stolicí je vyloučeno pouhých 10 % vytvořených SCFAs (Hijová et Chmelarova, 2007). Hladina SCFAs je velmi individuální a závisí na stravovacích návycích jedince, složení mikrobiomu tlustého střeva a schopnosti těchto bakterií SCFAs produkovat, a také na schopnosti střeva tyto metabolity absorbovat. Přidání probiotik do krmiva pro laboratorní potkany zvyšuje tkáňové hladiny omega-3 mastných kyselin (Girard et al., 2009; Wall et al., 2010). Také u lidí se při podávání probiotik zvyšují plazmatické hladiny protizánětlivých mastných kyselin (Puch et al., 2008).

SCFAs, zejména butyrát, také potlačují imunitní reakce inhibicí proliferace, migrace, adheze a produkce cytokinů. Navíc, prostřednictvím inhibice histon deacetylázy a inaktivace signální dráhy NF- κ B, regulují jak aktivaci, tak apoptózu imunitních buněk. Inhibice histon deacetylázy podporuje proliferaci regulačních buněk zapojených do různých kožních fyziologických funkcí, včetně regulace diferenciace vlasových folikulových kmenových buněk a hojení ran (Meijer et al., 2010).

Bakterie rodu *Propionibacterium* jsou schopny produkovat SCFAs, převážně acetát a propionovou kyselinu. Kyselina propionová může vykazovat výrazný antimikrobiální účinek proti USA300, což je nejčastěji se vyskytující *Staphylococcus aureus* rezistentní na meticilin (MRSA methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). Tento stafylokok je běžným komenzálem na pokožce a sliznicích přibližně u třetiny lidské populace. Pokud však pronikne těmito přirozenými tělními bariérami, může vyvolat různá onemocnění od lehčích zánětů kůže a sliznic, přes záněty vnitřních orgánů (endokarditida, osteomyelitida atd.) až po život ohrožující sepsi a celkovou selhání organismu (Schwarz et al., 2016). *Staphylococcus epidermidis* a *Cutibacterium acnes* (dříve *Propionibacterium acnes*) jsou příklady kožních komenzálů, o nichž je známo, že tolerují širší posuny SCFA než jiné kožní bakterie (Schwarz et al., 2016).

Modulace imunitního systému

Střevní mikrobiom přispívá k allostáze kůže (obnově homeostázy po poruše nebo stresoru) a to prostřednictvím působení střevních mikrobů na vrozenou i adap-

tivní imunitu. Normální střevní mikrobiota neustále interaguje s imunitním systémem za účelem udržení homeostázy. Tato homeostáza vyžaduje rovnováhu mezi prozánětlivými a protizánětlivými signály a molekulami, které odpovídají na změny vnitřního i vnějšího prostředí. Změní-li se z nějakého důvodu složení střevního mikrobiomu, reaktivita imunitního systému by se mohla posunout a nakonec vést až k zánětlivým kožním onemocněním (Tlaskalova-Hogenova et al., 2011).

Metabolity produkované střevním mikrobiomem mají potenciál modifikovat imunitu, mohou měnit rovnováhu mezi imunitní tolerancí a zánětem prostřednictvím ovlivňování diferenciace naivních T buněk do regulačních nebo Th17 lymfocytů. Efektorové T lymfocyty jsou obecně anabolické a závisí na glykolýze jako zdroji energie (adenosintrifosfátu – ATP). Paměťové a kladové T lymfocyty jsou považovány za katabolické a využívají kromě glukózy také mastné kyseliny a aminokyseliny k tvorbě ATP prostřednictvím oxidativní fosforylace. Primární transkripční faktory lipogenních a glykolytických drah jsou adenosinmonofosfátem aktivovaná kináza a rapamycin. Oba tyto faktory slouží jako energetické senzory a jsou regulovány dostupností živin ve střevě, která je silně ovlivňována střevní mikroflórou (Omenetti e Pizarro, 2016).

Studie Zanvita a kolegů na myších demonstrují jak neonatální dysbióza (nejčastěji způsobena antibiotickou terapií) může ovlivnit záněty kůže, a potenciálně i spuštění nebo zhoršení zánětlivých onemocnění pokožky v dospělosti (Zanvit et al., 2015). Signální molekula IL-10 snižuje hladinu prozánětlivých cytokinů, jakým je například IL-17. Zvířecí modely ukazují, že probiotická suplementace zvyšuje produkci IL-10 a zprostředkuje příznivé účinky na zdraví kůže (E. Erdman et Poutahidis, 2014). Některé probiotické bakterie, jako například laktobacily, jsou schopny potlačovat osu IL-23/Th17, o které se věří, že má zásadní úlohu při zánětu při psoriáze (Zákostelská et al., 2016). Tato suprese může nastat právě prostřednictvím schopnosti určitých střevních komenzálních bakterií snižovat expresi IL-23 a transformujícího růstového faktoru β (TGF- β) a předcházet tak uvolňování prozánětlivého IL-17 zprostředkovaného Th17 buňkami. V důsledku dysfunkce imunitního systému a deficiencie T regulačních buněk mohou některá autoimunitní onemocnění vést k nekontrolovatelnému zánětu a závažné dermatitidě, jako je například Syndrom IPEX (immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrom je vzácným one-

mocněním, které vede k dysfunkci regulačních T buněk a následné autoimunitě. Porucha se projevuje autoimunitní enteropatií, psoriasiformem nebo ekzematózní dermatitidou, dystrofií nehtů, autoimunitními endokrinopatiemi a autoimunitními stavy kůže, jako je *alopecia universalis* a bulózní pemfigoid) (Halabi-Tawil *et al.*, 2008). Střevní mikrobiom je zodpovědný za regulaci expanze T regulačních buněk a buněk typu Th1 a Th2 za účelem zajištění homeostázy imunitního systému. Zdá se, že by změna skladby střevního mikrobiomu, která vede k ovlivnění imunitního systému, mohla hrát důležitou úlohu ve zlepšení stavu zánětů pokožky.

Nedávné studie ukázaly, že orálně konzumovaná prebiotika a probiotika mohou snížit nejen systémové markery zánětu, ale také oxidačního stresu. Lokální zátěž způsobená peroxidací lipidů v případě akné je velká, takže klade vysoké nároky na přísun antioxidantů získaných z krve. Schopnost perorálních probiotik omezit systémový oxidační stres může být důležitou terapeutickou cestou v léčbě zánětlivých onemocnění kůže (Fu *et al.*, 2010). Orální probiotika mohou regulovat uvolňování zánětlivých cytokinů v kůži a také specifická redukce IL-1 α , zaznamenaná za určitých experimentálních podmínek, by jistě mohla být potenciálně přínosná při léčbě zánětlivých chorob kůže, konkrétně například akné (P Bowe a C Logan, 2011).

Buňky Th17 jsou hojné jak v kůži, tak ve střevě, protože oba orgány sousedí s vnějším prostředím. Předpokládá se, že tyto buňky a jejich prozánětlivé cytokiny přímo přispívají k patogenezi několika chronických zánětlivých dermatóz včetně psoriázy, Behcetovy choroby a kontaktní hypersenzitivity. Rovnováha mezi Th17 efektorovými buňkami a jejich opakem, regulačními T buňkami, je značně ovlivněna střevním mikrobiomem. Lymfocyty Th17 mohou být ve střevním lumen buď eliminovány nebo mohou získat regulační fenotyp s imunosupresivními účinky (rTh17), který omezuje patogenicitu (Esplugues *et al.*, 2011).

Psoriáza

Psoriáza je imunitní, chronická, recidivující, zánětlivá dermatóza vyvolaná množstvím environmentálních a vnitřních faktorů u jedinců s genetickou predispozicí. Histologické rysy zahrnují akantózu (rozšíření epidermis podmíněné množstvím buněk *stratum spinosum*), odrážející stav hyperproliferace keratinocytů a parakeratózu (nedokonalé rohovatění pokožky), což svědčí

o deregulaci diferenciaci keratinocytů. Charakteristická je také zvýšená vaskularizace, která umožňuje akumulaci zánětlivých subpopulací neutrofilů, dendritických buněk a T lymfocytů. Klinicky se psoriáza běžně vyskytuje jako recidivující epizody dobře vymezených šupinatých erytematózních plaků, ale mohou se vzácně projevit také jako generalizovaná život ohrožující erythrodermie (zánětlivou chorobu kůže, která postihuje více než 90% tělního povrchu) (Lourenço Mari *et al.*, 2017).

Psoriáza je obvykle doprovázena zánětem také v dalších orgánech. Bývá diagnostikována u 7 až 11 % pacientů se zánětlivým střevním onemocněním. Je známo, že Th17 lymfocyty a jejich cytokiny, které hrají hlavní úlohu v rozvoji psoriázy, se také účastní patofyziologie střevních zánětů (Eppinga *et al.*, 2014).

U pacientů s psoriázou byl zjištěn snížený počet symbiotických bakterií, například z rodu *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* nebo bakterie *Faecalibacterium prausnitzii*. U těchto pacientů bylo detekováno osídlení střeva patogenními bakteriemi, jako je *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Helicobacter*, *Campylobacter*, *Mycobacterium* a *Alcaligenes* (Salem *et al.*, 2018). Další nedávná klinická studie, která zahrnovala 16 pacientů s psoriatickou artritidou a 17 zdravých kontrol, analyzovala složení střevního mikrobiomu osob s psoriatickou artritidou a psoriázou. Mikrobiom nemocných psoriázou vykazoval nižší diverzitu mikrobiální populace. Vyskytovala se u nich významná redukce důležitých bakterií patřících do rodu *Coprococcus*, *Akkermansia*, *Ruminococcus* a *Pseudobutyvibrio*. Předpokládá se, že tyto taxonomické změny snižují schopnost střeva regulovat imunitní odpovědi, což vede k systémovému nebo lokálnímu zánětu (U Scher *et al.*, 2014). *F. prausnitzii*, který je jedním z nejběžnějších mikrobiálních obyvatel tlustého střeva, poskytuje svému hostiteli řadu výhod. Slouží jako důležitý zdroj butyrátu, snižuje oxidační stres a působí protizánětlivě pomocí aktivace regulačních T lymfocytů, čímž poskytuje imunitní toleranci, která dalece přesahuje GI systém (Sokol *et al.*, 2008).

Klinická studie s pacienty, kteří se léčí s psoriázou, ukázala, že podávání probiotické bakterie *Bifidobacterium infantis* 35624 po dobu osmi týdnů vedlo ke snížení hladin ukazatelů zánětu, C reaktivního proteinu, TNF α (tumor necrosis factor, faktor nádorové nekrózy α) a IL-6 (Interleukin 6) (Groeger *et al.*, 2013).

Rosacea

Rosacea je chronické zánětlivé onemocnění kůže, u kterého se odhaduje, že postihuje až 15% populace, se zvýšenou prevalencí u jedinců s evropským typem pleti. Toto onemocnění postihuje střed obličeje, začíná erytémem s teleangiektáziemi, přechází v papulopustuly a až v ohraničenou hyperplázii vaziva a mazových žláz. Postihuje osoby středního až staršího věku s největším výskytem v 40–60 letech, častěji ženy. U pacientů, kteří nereagují na lokální léky, jsou orální protizánětlivá antibiotika, konkrétně tetracykliny, základem léčby. Dlouhodobá perorální antibiotická terapie však není ideální z důvodu vedlejších účinků a potenciální hrozby bakteriální rezistence (Weiss e Katta, 2017).

V současné době se předpokládá, že rosacea je výsledkem kombinace deregulace imunitního systému, abnormální neurologické a vaskulární signalizace a dysbiózy mikroorganismů, což nakonec vede k citlivosti kůže a zánětu. Řada studií zdokumentovala rozdíly v mikrobiální kompozici u pacientů s rosaceou. U těchto pacientů se nachází signifikantně více *Demodex folliculorum*, saprofytického roztoče, který se běžně vyskytuje v mazových žlázách. Předpokládá se, že složky buněčných membrán roztočů *Demodex* aktivují toll like receptor 2 (TLR-2). Zvýšená kolonizace roztoči *Demodex* se však nepovažuje za jedinou příčinu rosacey, protože vědci zjistili, že při použití topických antibiotik a snížení kolonizace *D. folliculorum*, nedošlo k odpovídajícímu zlepšení příznaků (Koçak et al., 2002). Vědci prokázali, že *Bacillus oleronius*, nemotilní gram-negativní bakterie izolovaná z roztočů *Demodex*, indukuje antigenní proteiny u pacientů se specifickými podtypy rosacey. Při vystavení neutrofilů bakteriím *Bacillus oleronius*, dochází ke zvýšení produkce matrix me-

taloproteinázy 9, TNF a IL-8. Tyto látky stimulují robustní zánětlivou odpověď i u lidí, kteří rosaceou netrpí (O'Reilly et al., 2012).

Jiné studie se zaměřily na roli *Staphylococcus epidermidis*, komenzální bakterie, v etiologii rosacea. Na normální kůži *S. epidermidis* produkuje antimikrobiální peptidy, které pomáhají předcházet nemoci způsobené patogenními bakteriemi. Pokud však byly bakterie *S. epidermidis* umístěny na kůži postiženou rosaceou, začaly generovat specifické virulentní faktory, které vedly k aktivaci TLR2 a spuštění prozánětlivé kaskády (Yamasaki et al., 2011).

Dalším předmětem zájmu je asociace mezi zánětlivým onemocněním střev a rosaceou. Tchajwanská celostátní studie s více než 89 000 pacienty za 15 let s rosaceou našla nezávislou souvislost mezi incidencí nespecifických střevních zánětů a rosaceou (Wu et al., 2017). Podobná analýza více než 49 000 pacientů s rosaceou a více než 4 300 000 osob bez příznaků rosacey vyšla v Dánsku. Bylo zjištěno, že u pacientů trpících rosaceou byla vyšší prevalence celiakie, Crohnovy choroby, ulcerózní kolitidy, infekce *Helicobacter pylori*, SIBO a nespecifických střevních zánětů (Egeberg et al., 2016).

Rosacea byla spojena s infekcí bakterií *Helicobacter pylori*, zatím však není známa účinnost odstranění infekce *H. pylori* v léčbě rosacea. Studie na 113 pacientech s rosaceou ukázala, že nemocní mají významně vyšší výskyt SIBO ve srovnání se zdravou kontrolní skupinou. Pacientům, kterým bylo zjištěno SIBO, bylo podáváno antibiotikum rifaximin nebo placebo. Skupině pacientů léčených antibiotiky se zlepšily symptomy rosacea nejméně na 9 měsíců (Parodi et al., 2008).

Literatura:

AGAMIA, N. et al. Skin expression of mammalian target of rapamycin (mTOR), forkhead box transcription factor O1 (FoxO1) and serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. 2016.

BABA, H.; MASUYAMA, A.; TAKANO, T. Short Communication: Effects of Lactobacillus helveticus-Fermented Milk on the Differentiation of Cultured Normal Human Epidermal Keratinocytes. 2006. 2072-5.

BOURRIE, B.; WILLING, B.; COTTER, P. The Microbiota and Health Promoting Characteristics of the Fermented Beverage Kefir. *Frontiers in Microbiology*, v. 7, 05/04 2016.

CANI, P. et al. Changes in Gut Microbiota Control Inflammation in Obese Mice through a Mechanism Involving GLP-2-Driven Improvement of Gut Permeability. 2009. 1091-103.

CHEN, Y.-H. et al. Lactobacillus pentosus GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. 2016.

COSSEAU, C. et al. The Commensal Streptococcus salivarius K12 Downregulates the Innate Immune Responses of Human Epithelial Cells and Promotes Host-Microbe Homeostasis. 2008. 4163-75.

CRISTIANO LAURITANO, E. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and intestinal permeability. 2010. 1131-2.

DI MARZIO, L. et al. Effect of the lactic acid bacterium Streptococcus thermophilus on stratum corneum ceramide levels and signs and symptoms of atopic dermatitis patients. 2003. 615-20.

E ERDMAN, S.; POUTAHIDIS, T. Probiotic 'glow of health': It's more than skin deep. 2014. 1-11.

EGEBERG, A. et al. Rosacea and gastrointestinal disorders – a population-based cohort study. *British Journal of Dermatology*, v. 176, 08/01 2016.

- ENOMOTO, T. et al. Effects of Bifidobacterial Supplementation to Pregnant Women and Infants in the Prevention of Allergy Development in Infants and on Fecal Microbiota. 2014.
- EPHINGA, H. et al. The Microbiome and Psoriatic Arthritis. 2014. 407.
- ESPLUGUES, E. et al. Control of TH17 cells occurs in the Small Intestine. 2011. 514-8.
- EUN LEE, D. et al. Clinical Evidence of Effects of Lactobacillus plantarum HY7714 on Skin Aging: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study. 2015.
- FABBROCCINI, G. et al. Supplementation with Lactobacillus rhamnosus SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. 2016. 1-6.
- FITZ-GIBBON, S. et al. Propionibacterium Acnes Strain Populations in the Human Skin Microbiome Associated with Acne. The Journal of investigative dermatology, v. 133, 01/21 2013.
- FU, Y.-R. et al. Effects of Bifidobacterium bifidum on adaptive immune senescence in aging mice. 2010. 578-83.
- FUCHS, S.; MILO, R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. 2016.
- GIRARD, S.-A. et al. Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum taken in combination reduce the apoptosis propensity in the limbic system after myocardial infarction in a rat model. 2009. 1420-5.
- GROEGER, D. et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. 2013.
- GROSSI, E. et al. The constellation of dietary factors in adolescent acne: A semantic connectivity map approach. 2014.
- GUÉNICHE, A. et al. Supplementation with oral probiotic bacteria maintains cutaneous immune homeostasis after UV exposure. 2006. 511-7.
- H. M. MOTTIN, V.; S. SUYENAGA, E. An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions: acne and atopic dermatitis. 2018.
- HACINI-RACHINEL, F. et al. Oral Probiotic Control Skin Inflammation by Acting on Both Effector and Regulatory T Cells. 2009. e4903.
- HALABI-TAWIL, M. et al. Cutaneous manifestations of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. 2008. 645-51.
- HUJOVÁ, E.; CHMELAROVA, A. Short chain fatty acids and colonic health. 2007. 354-8.
- HORII, Y. et al. Effect of heat-killed Lactobacillus brevis SBC8803 on cutaneous arterial sympathetic nerve activity, cutaneous blood flow and transepidermal water loss in rats. 2014.
- HORIMUKAI, K. et al. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. 2015.
- J WON, T. et al. Oral administration of Lactobacillus strains from Kimchi inhibits atopic dermatitis in NC/Nga mice. 2011. 1195-202.
- JOHNSON, C.; OWNBY, D. The Infant Gut Bacterial Microbiota and Risk of Pediatric Asthma and Allergic Diseases. 2016.
- KANG, S. H. et al. The Effects of Dairy Processes and Storage on Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I) Content in Milk and in Model IGF-I-Fortified Dairy Products. 2006. 402-9.
- KIM, H.-J. et al. A novel mouse model of atopic dermatitis with epicutaneous allergen sensitization and the effect of Lactobacillus rhamnosus. 2012. 672-5.
- KIM, J. et al. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. 2010. 902-9.
- KOÇAK, M. et al. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. 2002. 265-70.
- L KHALIF, I. et al. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. 2005. 838-49.
- LARSEN, R. et al. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: A randomized controlled trial. 2007. 107-15.
- LEE, S.-H. et al. Therapeutic effect of tyndallized Lactobacillus rhamnosus IDCC 3201 on atopic dermatitis by down-regulation of Immunoglobulin E in NC/Nga mice. 2016.
- LEE, S.-Y. et al. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. 2018. 354.
- LEVKOVICH-URMAN, T. et al. Probiotic Bacteria Induce a 'Glow of Health'. 2013. e53867.
- LIEBREGTS, T. et al. Immune Activation in Patients With Irritable Bowel Syndrome. 2007. 913-20.
- LOURENÇO MARI, N.; SIMÃO, A.; DICI, I. n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in psoriasis: a review. 2017.
- LUKIC, J. et al. Probiotics or Pro-healers the Role of Beneficial Bacteria in Tissue Repair: The Role of Probiotics in Wound Healing. Wound Repair and Regeneration, v. 25, 01/08 2018.
- MANAM, S. et al. The association between atopic dermatitis and food allergy in adults. 2014. 423-429.
- MEE KIM, H. et al. Oral Administration of Lactobacillus Plantarum HY7714 Protects Against Ultraviolet B-induced Photoaging in Hairless Mice. 2014.
- MEIJER, K.; DE VOS, P.; PRIEBE, M. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: What relevance for health? 2010. 715-21.
- MELNIK, B.; SCHMITZ, G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. 2009. 833-41.
- MIYAZAKI, K. et al. Bifidobacterium fermented milk and galacto-oligosaccharides lead to improved skin health by decreasing phenols production by gut microbiota. 2013. 1-8.
- O'NEILL, C. et al. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. 2016.
- O'REILLY, N.; MENEZES, N.; KAVANAGH, K. Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea. 2012.
- OGAWA, M. et al. Effects of oral intake of heat-killed Lactobacillus brevis SBC8803 (SBL88™) on dry skin conditions: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. 2016.
- OMENETTI, S.; PIZARRO, T. The Treg/Th17 Axis: A Dynamic Balance Regulated by the Gut Microbiome. 2016. 639.
- OTSUKA, A. et al. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. 2017. 246-262.
- P BOWE, W.; C LOGAN, A. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - Back to the future? 2011. 1.
- P STRACHAN, D. Hay fever, hygiene, and household size. 1989. 1259-60.
- PARODI, A. et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Rosacea: Clinical Effectiveness of Its Eradication. 2008. 759-64.
- PEGUET-NAVARRO, J. et al. Supplementation with oral probiotic bacteria protects

- human cutaneous immune homeostasis after UV exposure-double blind, randomized, placebo controlled clinical trial. 2008. 504-11.
- PHILIPPE, D.; BLUM, S.; BENYACOB, J. Oral Lactobacillus paracasei improves skin barrier function recovery and reduces local skin inflammation. 2011. 279-80.
- POUTAHIDIS, T. et al. Microbial Symbionts Accelerate Wound Healing via the Neuropeptide Hormone Oxytocin. 2013. e78898.
- PUCH, F. et al. Consumption of functional fermented milk containing borage oil, green tea and vitamin E enhances skin barrier function. 2008. 668-74.
- QIN, J. et al. A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing. 2010. 59-65.
- REA, K.; G. DINAN, T.; CRYAN, J. The Microbiome: A Key Regulator of Stress and Neuroinflammation. 2016.
- REYGAGNE, P. et al. The positive benefit of Lactobacillus paracasei NCC2461 ST11 in healthy volunteers with moderate to severe dandruff. Beneficial Microbes, v. 8, p. 1-10, 08/09 2017.
- SAARIALHO-KERE, U. The gut-skin axis. 2004. 5734-5.
- SALEM, I. et al. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. 2018. 1459.
- SCHWARZ, A.; BRUHS, A.; SCHWARZ, T. The Short-Chain Fatty Acid Sodium Butyrate Functions as a Regulator of the Skin Immune System. 2016.
- SEON KANG, B. et al. Antimicrobial activity of enterocins from Enterococcus faecalis SL-5 against Propionibacterium acnes, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. 2009. 101-9.
- SINHA, A.; P.K. S. Epidermal Differentiation Complex: A Review on Its Epigenetic Regulation and Potential Drug Targets. 2016. 1-6.
- SIVER, R. Lactobacillus for the control of acne. 1961. 52-53.
- SOKOL, H. et al. From the Cover: Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. 2008. 16731-6.
- STOKES, J.; KULCHAR, G.; PILLSBURY, D. Effect on the skin of emotional and nervous states. 2019.
- SUNKARA, L. T. et al. Butyrate enhances disease resistance of chickens by inducing antimicrobial host defense peptide gene expression. PLoS One, v. 6, n. 11, p. e27225, 2011. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22073293> >.
- TAN, J. K. L.; BHATE, K. A global perspective on the epidemiology of acne. 2015.
- TAVARELA VELOSO, F. Review article: Skin complications associated with inflammatory bowel disease. 2004. 50-3.
- TLASKALOVA-HOGENOVA, H. et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. 2011. 110-20.
- TORALES, J.; ORTIZ, B. Psychodermatology: mind the skin. 2016. 5-7.
- U SCHER, J. et al. Decreased Bacterial Diversity Characterizes the Altered Gut Microbiota in Patients With Psoriatic Arthritis, Resembling Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease. 2014.
- V HOLDEMAN, L.; J GOOD, I.; E. C. MOORE, W. Human fecal flora: variation in bacterial composition within individuals and a possible effect of emotional stress. 1976. 359-75.
- VALDEZ, J. et al. Interference of Lactobacillus plantarum with Pseudomonas aeruginosa in vitro and in infected burns: The potential use of probiotics in wound treatment. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, v. 11, p. 472-9, 07/01 2005.
- VIANA, A. et al. Kinin B1 receptors mediate depression-like behavior response in stressed mice treated with systemic E. coli lipopolysaccharide. 2010. 98.
- VIJAYASHANKAR, M.; RAGHUNATH, N. Pustular psoriasis responding to Probiotics – a new insight. 2012. 326-329.
- W BLUM, J.; BAUMRUCKER, C. Insulin-Like Growth Factors (IGFs), IGF Binding Proteins, and Other Endocrine Factors in Milk: Role in the Newborn. 2008. 397-422.
- W JUNG, G. et al. Prospective, Randomized, Open-Label Trial Comparing the Safety, Efficacy, and Tolerability of an Acne Treatment Regimen with and without A Probiotic Supplement and Minocycline in Subjects with Mild to Moderate Acne. 2013. 114-22.
- WALL, R. et al. Impact of Administered Bifidobacterium on Murine Host Fatty Acid Composition. 2010. 429-36.
- WANG, Y. et al. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: Implications of probiotics in acne vulgaris. Applied microbiology and biotechnology, v. 98, 11/22 2013.
- WEISS, E.; KATTA, R. Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea. 2017. 31-37.
- WICKENS, K. et al. Early supplementation with Lactobacillus rhamnosus HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: Does it also reduce atopic sensitization? 2013. 1048-57.
- WIEGAND, C.; RASCHKE, C.; ELSNER, P. Skin Aging: A Brief Summary of Characteristic Changes. In: (Ed.), 2017.
- WOLLINA, U. Microbiome in atopic dermatitis. 2017. 51-56.
- WU, C.-Y. et al. Risk of inflammatory bowel disease in patients with rosacea: Results from a nationwide cohort study in Taiwan. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 76, 01/07 2017.
- YAMASAKI, K. et al. TLR2 Expression Is Increased in Rosacea and Stimulates Enhanced Serine Protease Production by Keratinocytes. The Journal of investigative dermatology, v. 131, p. 688-97, 03/01 2011.
- YAMAZAKI, Y.; NAKAMURA, Y.; NUNEZ, G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. 2017.
- YEUN KIM, J. et al. Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. 2009. e386-93.
- ZANVIT, P. et al. Antibiotics in neonatal life increase murine susceptibility to experimental psoriasis. 2015. 8424.
- ZHANG, H. et al. Risk factors for sebaceous gland diseases and their relationship to gastrointestinal dysfunction in Han adolescents. 2008. 555-61.
- ZMORA, N.; SUEZ, J.; ELINAV, E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. 2018.
- ZOUBOULIS, C.; JOURDAN, E.; PICARDO, M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. 2013.
- ZÁKOSTELSKÁ, Z. et al. Intestinal microbiota promotes psoriasis-like skin inflammation by enhancing Th17 response. 2016.

Čeští vědci vyvinuli revoluční probiotika mnohonásobně zvyšující imunitu

Nová generace probiotik, která výrazně zvyšuje obranyschopnost organismu, to je výsledek práce brněnských biochemiků. Na projektu se kromě soukromých výzkumníků podílí Technologická agentura (TA ČR) a Masarykova univerzita (MU) v Brně. Nová probiotika s českým patentem maximálně přispívají k obnovení funkce střev po užívání antibiotik či po chemoterapii tím, že zde vytvářejí unikátní vrstvu bakterií. Tato technologie dosud nemá ve světě konkurenci.

Jednou ze stěžejních funkcí střev v lidském těle je vytváření mikroflóry, která ovlivňuje celkovou imunitu organismu. K jejímu zásadnímu narušení však dochází například po každém užívání antibiotik, uvádí MU ve své zprávě.

Důsledky užívání antibiotik i po letech

Pokud člověk podstoupí antibiotickou terapii vícekrát do roka, dostává jeho imunita tvrdý zásah, jehož důsledky se mohou projevit i po letech opakovanými angínami, atopickým ekzémem, alergiemi, střevními záněty či psychickými obtížemi.

„Bakterie se již během výroby začínou chovat tak, jako by se již nacházely ve střevní sliznici.“

Mikroflóru ve střevech sice dokážou částečně obnovit probiotické kultury, ale dosavadní probiotika měla velmi limitovaný účinek. Výzkumný tým pod vedením Petra Ryšávky ze společnosti Pharmaceutical Biotechnology proto vyvinul biofilmová probiotika, která vytvářejí přímo na stěně střeva ochrannou vrstvu přátelských bakterií, tzv. biofilm.

„Díky souvislé vrstvě bakterií vznikne na stěně střeva ochranná a stimulační

bariéra, která je nepostradatelná pro správnou funkci mikroflóry,“ vysvětluje Ryšávka s tím, že probiotické bakterie jsou již při výrobě kultivovány tak, aby vytvářely biofilm a aby byly pro lidské tělo maximálně funkční a přirozené.

„Běžná probiotika jsou z velké části zničena již v žaludku agresivními trávicími šťávami, silně devastáční účinek má i žluč ve dvanácterníku.“

Bakterie se již během výroby začnou chovat tak, jako by se již nacházely ve střevní sliznici. Místo sliznice využil Ryšávkův tým speciální potravinářské nosiče.

Imunita začíná v ústech

Při vývoji biofilmových probiotik se výzkumníci zaměřili také na problém, jak dostat účinné bakterie prostřednictvím trávicího traktu do střev. Běžná probiotika jsou totiž z velké části zničena již v žaludku agresivními trávicími šťávami, silně devastáční účinek má i žluč ve dvanácterníku.

Do střev se tedy dosud dostala jen část běžných probiotik, která navíc měla omezenou schopnost vytvořit zmíněnou přirozenou vrstvu užitečných bakterií.

Výzkumníkům se však podařilo vytvořit probiotickou kulturu, které cesta trávi-



cím traktem neublíží. „Biofilmová probiotika poskytují přirozenou probiotickou péči celému tělu. Imunita totiž, zjednodušeně řečeno, začíná již v ústech, kde je účinek biofilmu obrovský,“ uvádí Ryšávka.

Naděje pro onkologické pacienty

Využití nové generace biofilmových probiotik představuje také naděje pro onkologické pacienty. Právě jejich střevní bakterie totiž bývají kvůli chemoterapii obzvláště poničené.

„Navíc některé onkologické léky, jako např. cyklofosfamid, fungují právě díky střevní mikroflóře. Proto je obnova střevní mikroflóry velmi důležitá již během léčby,“ dodává Ryšávka.

Tým Petra Ryšávky spolupracuje na vývoji nových probiotik formou projektů, podpořených TA ČR, s Přírodovědeckou i Lékařskou fakultou MU a s Akademií věd ČR.

Letos obdržel pilotní výrobek ProbioLact „Certifikát zdravotní bezpečnosti“ a je chráněný patentem z Úřadu průmyslového vlastnictví. Unikátní technologie je nyní kromě ČR distribuována v zemích EU jako Belgie, Dánsko a Polsko.

Zdroj: Novinky CZ, 22.12. 2016

Využití patentovaných probiotik při léčbě atopické dermatitidy

Do etiopatogeneze vstupuje mikrobiom. Známe pod názvem mikroflóra, ale toto názvosloví se teprve utváří. Všeobecně se používá mikrobiom, je to označení pro set genů těchto mikrobů. Správné označení je mikrobiota. Je to společenství mikroorganismů, které máme v různých orgánech těla. A jsou to naši staří přátelé, kteří jsou stejně staří jako lidstvo samo. Každý mikrobiom je unikátní pro každého z nás, nikdy se neopakuje. Má různé složení i podle věku. Je jiný u novorozenců, kojenců, jiný u starších dětí. U zdravých dospělých už se pak zásadně nemění. Z hlediska atopického ekzému nás nejvíc zajímá kožní mikrobiom a střevní mikrobiom. Kožní mikrobiom obsahuje 182 druhů bakterií, v nichž dominuje asi 50 druhů stafylokoků a rod Firmicutes. Střevní mikrobiom je mnohem obsazenější. Obsahuje více než 1000 bakterií, což je 10x více než buněk lidského těla. Má obrovskou hmotnost (až 2kg) a nejvíce je v něm zastoupen kmen Firmicutes (rod Lactobacillus), který štěpí sacharidy a laktózu na kyselinu mléčnou, dále viry, houby a parazity. Kompletní set genů je 150x vyšší než lidský genom.

Co vlastně všechno mikrobiom dokáže ovlivnit?

Je to mnoho funkcí, o kterých jsme dříve ani netušili, že by mohly být mikrobiotou ovlivněny. Především je to ochrana proti patogenům. Mikrobiom dokáže syntetizovat vitamíny, například K vitamín, niacin, pyridoxine, vitamín B12. Důležité je, že má výrazný vliv na vývoj imunitního systému, a pak i o rozhodování imunitních reakcí zase překlápí do alergických reakcí nebo do autoimunitního onemocnění. Podporuje i střevní angiogenezi a ukládání tuku. Produkuje kyseliny s krátkým řetězcem např. butyrát. Má vliv i na centrální nervový systém. Může způsobovat změny nálad až deprese a sklony k obezitě.

Co všechno ovlivňuje mikrobiom?

Je to téměř všechno, s čím se rodící se člověk setkává, je obalen kožním mikrobiomem a obrovským množstvím slizničního mikrobiomu. Uplatňuje se genetika, prenatální expozice, dieta, způsob porodu, způsob stravování, dieta matky a její zdravotní stav, zda matka užívala antibiotika nebo dítě krátce po porodu, způsob bydlení - venkovský/městský, složení rodiny, infekce a léky, kontakt se zvířaty. Mimo jiné se udává, že jsme mikrobiom získali v době, kdy lidé začali žít zemědělským způsobem života, domestikovali zvířata a mikrobiom vlastně pochází od zvířat prapůvodně. Dále kouření a jiné toxiny, prostředí, roční období. Organismus začíná být osídlen mikrobiomem nitroděložně, a to polykáním plodové vody. Polykání začíná už v 10. týdnu těhotenství. Amniová tekutina obsahuje spoustu ingrediencí - fetální moč, plicní sekrety, buňkové sekrety, transmembránovou tekutinu, hormony, růstové faktory, imunomodulační

proteiny, mikrobiální složky a tím začíná první osídlení střevní mikrobiotou. Důležitý je i způsob života matky. Výhodnější se zdá venkov, důležitá je i strava matky. Negativně působí užívání antibiotik matkou. Dále pokračuje vývoj mikrobiomu po porodu, je důležitý i jeho způsob - vaginální má pozitivní vliv na mikrobiom, důležitá je i forma výživy. Kojení je nezastupitelné ve vývoji správného mikrobiomu. Matěské mléko kromě nutričních faktorů obsahuje i prebiotické oligosacharidy. Je důležité zařazení pevné stravy mezi 4. až 6. měsícem života dítěte, kdy se otevírá takzvané toleranční okno, a formují se poslední parametry imunity. Tato souhra je důležitá pro vznik imunitní tolerance a pro správný vývoj imunitního systému jako takového. Negativně samozřejmě působí užívání antibiotik, je důležité i životní prostředí, hospitalizace nebo saturace kyslíkem.

Jak vypadá vztah střevního mikrobiomu a kůže?

Ukazuje se, že mikrobiom je ve spojení s dalšími orgány. Je to takzvané označení OSA střevo-mozek-kůže. Jak mikrobiom působí na kožní homeostázu? Několika způsoby, především modulačním účinkem na systémovou imunitu, protože metabolity mikrobiomu ovlivňují T lymfocyty a produkci cytokinů. Buď tedy protizánětlivých nebo prozánětlivých. Tedy může dojít buď k imunitní toleranci nebo k rozvoji zánětu, alergie nebo k rozvoji autoimunity. Kůže může být i přímo ovlivněna metabolity těchto střevních bakterií, například tryptofan způsobuje přímé znečistlivění kůže ke svědění. Zatímco produkovaná gama kyselina máselná produkovaná lactobacily a bifidobakteriemi svědění potlačuje. Další ovlivnění kůže je prostřednictvím nervových drah, protože střevní mikrobiom produkuje ve střevě v odezvě na

stres mnoho neurotransmiterů, například serotonin nebo acetylcholin. Ty pak prostupují do krevního řečiště a způsobují systémovou odpověď, tedy i odpověď kůže. Všichni známe atopiky, kteří se po stresu zhorší. Jedná se o přímo negativní ovlivnění funkce kůže při střevní dysbióze, pokud je vyšší obsah clostridium difficile. To vytváří volné fenoly, které narušují keratinizaci a P-kresol, který snižuje hydrataci a zhoršuje keratinizaci.

OSA střevo-mozek-kůže

Normální kůže a normální procesy, které umožní vznik imunitní tolerance. Uplatňuje se Lactobacillus, významnou měrou i T regulační lymfocyty, které produkují protizánětlivý Interleukin10 a kožní povrch ovlivňující kyselina linolová. A dále atopická kůže, která má na povrchu stafylokoky a rod Firmicutes. Ty umožňují penetraci toxinů a alergenů a uplatňují se na aktivaci imunitní odpovědi. Interleukin12 je prozánětlivý.

U zdravého a vyváženého střevního mikrobiomu, při správné homeostáze a správných komenzálech, je vše v rovnováze. Zatímco, pokud dojde k dysbióze střevního mikrobiomu, je umožněn průnik alergenů a nastává řetězec alergických reakcí.

Nás zajímá střevní mikrobiom a atopická dermatitida. Prokázalo se, že alterace střevního mikrobiomu předchází projevy atopické dermatitidy. Proč? Je tam nižší hladina bifidobakterií, častá kolonizace patogenního clostridium difficile, menší rozmanitost střevního mikrobiomu a dokonce absence některých bakterií, které degradují mucin a polysacharidy. To jsou nutriční zdroje pro ostatní bakterie.

Všechny tyto poznatky vedly ke snaze nějakým způsobem pozitivně ovlivnit střevní mikrobiom, a tak došlo k vývoji probiotik. Jistě je všichni znáte, jsou to živé bakterie nebo kvasinky, které především pomáhají chránit hostitele před škodlivými bakteriemi, ale jejich hlavním účinkem je modulace střevního mikrobiomu. Snažíme se, aby byl vyšší počet laktobacilů a pokles clostridií. Máme i imunomodulační účinky. Potlačují Th2 odpověď, to je ta prozánětlivá, proalergická odpověď, a produkci protizánětlivých cytokinů stimulují Th1 odpověď.

Pozornost k probiotikům trvá už řadu let a řadu let probíhá spousta klinických studií, protože stále

hledáme nové metody, jak průběh a léčbu atopického ekzému mohou ovlivnit. Výsledky studií se bohužel velmi liší. Byly hodně heterogenní, byly tam velké rozdíly ve věku, v závažnosti onemocnění i v alergických komorbiditách, různý výběr probiotických kmenů, různé dávky, různá délka léčby. Některý design studie měl malou velikost vzorků, ale byl ovlivněn i dalšími faktory jako jsou: stravování, kulturní zázemí, rasa, genetické pozadí a odlišnost od již přítomného střevního mikrobiomu.

Výsledky několika analýz, které sdružují více studií.

Tato studie, tato metaanalýza, do které bylo zahrnuto osm studií s poměrně velkým počtem dětí. Cílem bylo přezkoumat účinnost probiotik pro léčbu atopické dermatitidy u kojenců. Byly provedeny analýzy, byly srovnány podle probiotických kmenů, podle délky léčby, věku účastníků a závažnosti onemocnění. Výsledkem pak bylo hodnocení tzv. SCORAD indexu. Což je objektivní hodnocení projevu atopického ekzému, postižení, jeho rozsahu apod. Zjistilo se, že pokles byl u kojenců v průměru o -5,71. Takže ukázaly analýzy těchto podskupin, tedy že probiotika měla účinný ochranný charakter a jsou prospěšná pro léčbu dětské atopické dermatitidy, ale především u středně těžkých a těžkých pacientů, a také u přípravků, které obsahují Lactobacillus.

Další metaanalýza se zaměřila na možnost preventivního ovlivnění vzniku atopické dermatitidy. A tam byl soubor ještě větší, bylo to 21 studií, s obrovským počtem dětí, které byly rozděleny do dvou skupin. Jedna byla s probiotiky a druhá byla kontrolní. Statisticky se zjistilo, že probiotika, která se podávají gravidním ženám, kojícím matkám a kojencům, snižují riziko atopické dermatitidy, a to více u skupin dětí, které mají vyšší nebo vysoké riziko možného postižení na základě pozitivní rodinné anamnézy. Stále se snažíme, aby léčba atopické dermatitidy byla pestřejší a dokonalejší. K tomu se zdá budou přispívat i moderní probiotika, která se zaměřují přímo specificky na atopickou dermatitidu. Tedy na imunomodulaci těch patologických pochodů imunitních, které probíhají.

Potlačení Th2 odpovědi

Probiotika by měla obsahovat Lactobacillus paracasei. Výhodný je i obsah D vitamínu. Největší účin-

nost je u dětí do 12 let, kojených 6 měsíců. U starších dětí a u dospělých se příliš mikrobiom nemění. Moderní probiotika by měla snížit objektivní posouzení projevu atopické dermatitidy. Snížit svědění, subjektivní příznaky a současně i snížit spotřebu lokálních kortikosteroidů. A to je naším cílem - snížit spotřebu kortikosteroidů. Doba podávání je minimálně 3 měsíce, to je doba, kdy probiotika dosahují tlustého střeva. A samozřejmě nechceme, aby vznikaly jakékoliv vedlejší účinky.

Závěrem

Onemocnění atopickou dermatitidou má stoupající incidenci, která se stává společenským problémem. Trápí jak děti, rodiče, tak lékaře. Musím citovat Hippokrata, který řekl, že všechny nemoci začínají ve střevě a my se k tomuto výroku postupně vracíme. Probiotika tedy mohou v léčbě atopické dermatitidy snížit závažnost atopické dermatitidy, a to především u dětí do 12 let. Pokud se jedná o prevenci, začíná se doporučovat podávání těhotným, kojícím matkám a kojencům s vysokým rizikem atopické dermatitidy, kdy se prodlužuje nástup atopické dermatitidy i dalších alergií a snižují její závažnost. Nejsou jediným lékem atopické dermatitidy. Víte, že základem, kromě edukace pacientů, je péče o atopickou kůži, odstranění veškerých iritačních projevů a promazávání kůže. Ale zdá se, že by nám velmi mohly pomoci právě v přístupu k lokálním kortikoidům a k ulevení od subjektivních obtíží.

Mechanismus účinku bakterie *Lactobacillus paracasei* GMNL-32 /133 (Bactodermal)

Z preklinické studie (myší modely) víme, že oba kmeny mají schopnost stimulovat imunitní systém stimulací produkce protizánětlivých cytokinů, jako jsou TGF- β , IFN- γ , IL-10 a IL-17 IFN- γ např. je známo, že funguje jako hlavní Th1 efektorový cytokin a je zásadní pro vyřešení alergických imunopatologií. Buňky Th1 jsou důležité při aktivaci makrofágů a při indukování buněčné imunity a buňky Th2 jsou důležité při humorální imunitě a alergických onemocněních.

Jednou z hlavních charakteristik všech atopických onemocnění je nadměrná imunitní reakce a jakákoli nerovnováha v dráze Th1:Th2 směrem k dráze Th2. Buňky Th2 představují nevhodnou nebo škodlivou adaptivní reakci na antigeny prostředí a zesilují a prodlužují alergický zánět a reakce pozdní fáze, které jsou spojeny s hyperreaktivitou dýchacích cest, hyperaktivitou na jiné kožní alergenů atd.

Jednou z možností v léčbě alergií je proto vychýlení dráhy Th1:Th2 stimulací produkce prozánětlivých cytokinů a nakonec dráhy Th1. Jednou z hlavních příčin (kromě rodinné anamnézy) je to, že snížená mikrobiální expozice v raném věku Th je zodpovědná za posun rovnováhy Th1 / Th2 v imunitním systému směrem k prealergické reakci Th2. Z těchto studií jsme se dozvěděli, že expozice mikroorganismům může pomoci posunout cestu imunitní odpovědi Th1:Th2 na cestu Th1.

V dalším kroku jsme se pokusili identifikovat potenciální kandidáty / probiotika screeningem ohledně imunitní stimulace (viz myší model atd.). Spolu s jednou klinickou studií (pro *Lactobacillus paracasei* GMNL-32 /133), kde jsme hodnotili také biomarkery v krvi a mohli jsme ukázat imunitní stimulační účinek obou kmenů, což je dobré a konzistentní vysvětlení klinických výhod, které bychom mohli ukázat později v klinických studiích.

Konečným výsledkem je vyváženější imunitní systém s méně typickými alergickými příznaky (rýma, svědění atd.). Účinnost je tedy prokázána v klinických studiích.

Víme, že atopická dermatitida jako součást atopické rodiny se vyskytuje poměrně brzy v životě, což znamená, že se zaměřujeme hlavně na malé děti (Bactodermal baby sáčky a Bactodermal pastilky).

Lactobacillus paracasei

Nejlepší probiotické řešení pro pediatrickou atopickou dermatitidu

KLÍČOVÉ INFORMACE

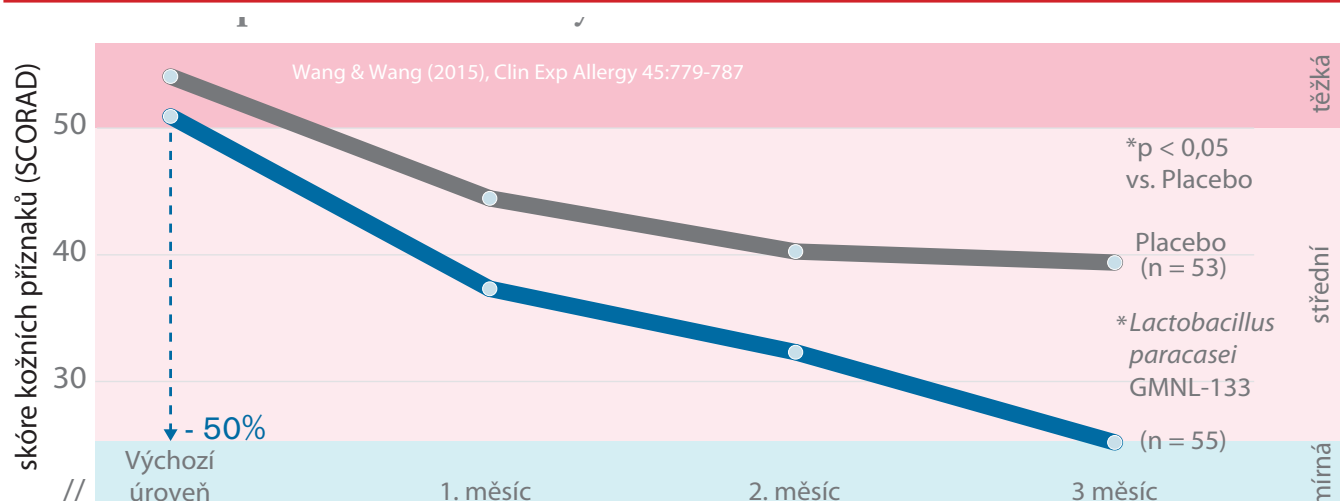
- zaměřeno na nejčastější alergické onemocnění u dětí
- unikátní kombinace patentovaných probiotických kmenů zvolených pro léčbu atopické dermatitidy a obnovu alergického imunitního systému
- s vitamínem D – zdravotní tvrzení spojené s normální funkcí imunitního systému a zánětlivou odpovědí (EU No 432/2012)
- o 50 % méně příznaků alergie (svědění, nespavost, zarudnutí, otok)
- méně emoční zátěže
- alternativní nebo doplňková terapie ke kortikosteroidům
- klinicky testováno u dětí
- vysoká míra přijetí u dětí
- pouze v lékárnách

SKUTEČNOSTI

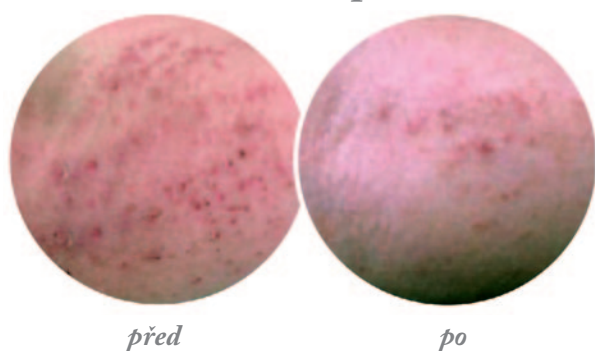
- randomizované placebem kontrolované klinické hodnocení (RCT) prokazující významný pokles klinických příznaků atopické dermatitidy u dětí¹
- další 3 publikovaná RCT prokazující zlepšení jiných alergických příznaků^{2,3,4}
- vitamin D moduluje imunitní odpověď a pomáhá zlepšovat příznaky atopické dermatitidy⁵
- stimulace Th1 imunitní odpovědi (INF- γ)⁶ a snížení klíčových mediátorů (IL-4 a IgE) alergické odpovědi¹

ZPŮSOB POUŽITÍ

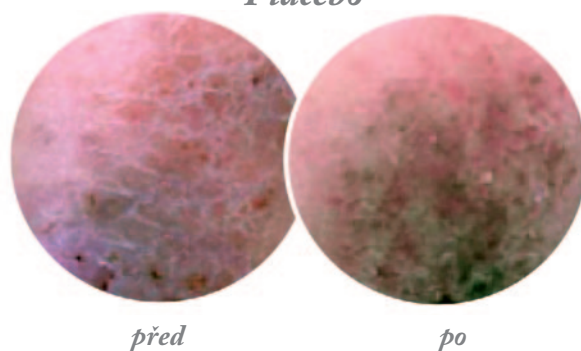
- pastilka: děti starší 3 let
- sáček: děti mladší 3 let
- jednou denně
- doplněk k mastem a topickým kortikosteroidům



Lactobacillus paracasei



Placebo



POTVRZENO V METAANALÝZE

METODY

- metaanalýza probiotik pro léčbu atopické dermatitidy (AD) u dětí
- mezi 2000 a 2017 bylo publikováno 198 studií, které byly předběžně hodnoceny pro metaanalýzu
- nakonec bylo do metaanalýzy zařazeno 13 RCT dětí mladších 18 let
- závažnost AD byla měřena zavedeným skóre závažnosti atopické dermatitidy (index SCORAD)
- Střední rozdíl (MD) SCORAD byl použit k měření účinnosti probiotik u dětí s AD.

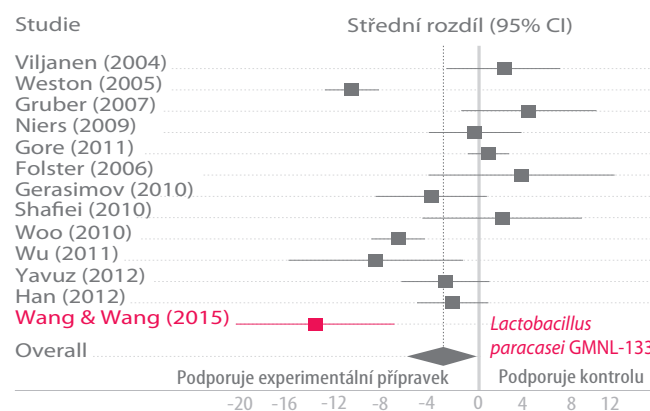
VÝSLEDKY

- významně vyšší hodnoty SCORAD v prospěch laktobacilů ve srovnání s placebem
- hlášená účinnost probiotik ve všech RCT byla -3,07 (MD: CI: -7,45, -1,54)
- Lactobacillus rhamnosus* GG a *Lactobacillus plantarum* nevykazovaly žádné významné účinky na hodnoty SCORAD u dětí s AD
- Lactobacillus paracasei* GMNL-133 (MD -14,62; CI: -21,91, -7,33) byl publikován jako nejefektivnější probiotická léčba AD

ZÁVĚRY

- Lactobacillus paracasei* je nejefektivnější probiotikum v léčbě atopické dermatitidy
- účinky *Lactobacillus paracasei* GMNL-133 jsou čtyřikrát vyšší než průměr všech probiotik
- lepší efekt lze připsat rozdílu v použitých druzích *Lactobacillus paracasei* GMNL-133

Snížení SCORAD s probiotickou léčbou vs placebo



Zdroj: Huang et al. (2017)
Front Cell Infect Microbiol 7:392

LITERATURA

- Wang & Wang, Clin Exp Allergy (2015), 2) Costa et al., Eur J Clin Nutr (2014), 3) Peng et al., Pediatr Allergy Immunol (2005), 4) Wang et al., Pediatr Allergy Immunol (2004), 5) Mutgi & Koo, Pediatr Dermatol (2013), 6) Lu et al., EP 2,581,461B1 (2011)

studentka, 15 let (Mgr. Vladislava Bednaříková)

Diagnoza: atopický ekzém

Popis stavu pacienta: Obě ruce s často se objevujícími prasklinami, na dlaních i hřbetech. Bolestivé na dotyk a při kontaktu s vodou. Kůže suchá, olupující se zejména na konečcích prstů se zarudnutím. Na doporučení lékaře nasazeny během roku kortikoidní masti, podpůrně řešeno běžnými emolienty dostupnými v lékárně.

Nastavená léčba: doporučení úpravy stravy, vynechat potraviny s obsahem kyselin a velkého množství konzervantů, Bactodermal.

Kontrola po 3 měsících zhoršení po kontaktu s kočkou a porušením dietního doporučení.

Další léčba: Bactodermal, Omega 3 s vit. D, bio konopná mast.

↓ Stav před léčbou



↓ Stav po 3 měsících užívání Bactodermalu a Probiolactu



žena, 32 let (pacientka užívá Bactodermal na doporučení z lékárny, fotila se sama)

AD: od 6 týdnů (od miminka)

Léčba: změna stravování - více zeleniny, ovoce a vlákniny. Na promazávání dětské krémy - dětská Nivea a lékařská vazelína. Změna sprchového gelu - výhradně dětské. Je nadšená, užívá **Bactodermal** tablety 3 měsíce.

↓ 26.1. 2021



↓ 27.4. 2021



žena, 50 let (MUDr. Lucia Mansfeldová, PHP Praha 5)

NO: asi 30 let psoriáza, projevy byly spíše lokalizované v oblasti kštiny, kolen, loktů a sakrálně, zpočátku i celková terapie i.v. kortikoidy za hospitalizace, poté vzhledem k vedlejším nežád. účinkům preferovala pouze lokální terapii s dobrým efektem kosmetika dr. Michaels, Ahava šampón, docházela na fototerapii - poslední FT v Prosanum od 3-6/2020, jinak cestovala i 5x ročně k moři, projevy se udržovaly ve stabiliz. formě, má i postižení nehtů a drobných kloubů rukou vč. občasné bolestivosti a ztuhlosti, nedochází na revmatologii, nerada by užívala systémovou terapii, nyní 14 dní exacerbace gutátních a numulárních projevů diseminovaně, subjektiv.extrémně únava, tíha na prsou, teplota 0, kašel 0, rýma 0, možná více stresu

Obj: v oblasti vlas. pokožky téměř souvislý erytém se silným zašupením, na těle diseminovaně gutátní a numulární projevy, splývající v obl. loktů, kolen, třísel, sakrálně, na některých nehtech rukou olejové skvrny

Dg: psoriasis vulgaris - akutní exacerbace

Dop: k dovyšetření možného spouštěče

Předepsané léky: ENSTILAR 50MCG/G+0,5MG/G DRM SPM 1X60G, 0103789 (1x), na projevy i do vlasové pokožky, Ambiderman (1x), k promaz., Liq. carb. deterg. (1x), na projevy na noc, 3% salicyl olej (1x), na projevy ve vlasech, Spiriti saponis kalinii (1x), k mytí vlasů. Celkově dop. Bactodermal 1xd na 3 měsíce.

Formulář: eŽádanka - Laboratoř Hematologie - min. 3 ml: KO + 5 populační dif., Seditmentace erytrocytů (ESR); Základní biochemie: Na, K, Cl, Ca celkový, Urea, Kreatinin, Kyselina močová, Bilirubin celkový, ALT, AST, GMT, ALP, Celková bílkovina, Albumin, CRP, ASLO, Revmatoidní faktor; Diabetologie: Glukóza v plazmě; Lipidový metabolismus: Cholesterol celkový, Triacylglyceroly, HDL cholesterol, LDL cholesterol; Hormony a vitamíny: TSH, fT4 - volný T4, fT3 - volný T3, Vitamín B12, Foláty - kys.listová; Moč ranní: Moč chem. + sed.; Autoimunita - základní vyšetření: ANA IF, ENA (ANA) screen - při pozitivě typizace (13Ag), dsDNA; Gastroenterologický blok: Screening celiakie (anti tTg IgA+anti DA IgG); Herpesviry: EBV (VCA IgM, VCA IgG, EA IgG, EBNA IgG), CMV (IgG, IgM), HSV 1+2 (IgG, IgM), VZV (KFR, IgG, IgM); Gastrointestinální infekce: H. pylori (IgA, IgG)

3/2021

NO: klientka u nás naposledy vyšetřena v 10/2020, následně výrazné zlepšení až vymizení projevů - vyhovuje šampón spiriti saponis kalinii a lok. mast s liq. carbon. detergens, celkově velmi spokojena s doporučeným Bactodermalem, zkoušela i jiné probiotikum, když ji Bactodermal došel a nebylo to stejné, začalo se zhoršovat, proto opět koupila Bactodermal, byla velmi pozitivně překvapená efektem Bactodermalu v kombinaci s lokální terapií, zároveň držela i šetrící dietu až nyní poslední měsíc zhoršení projevů, snad po dietní a režimové chybě, opět výsev gutátních projevů, již nemá externa

chlapec, 13 let

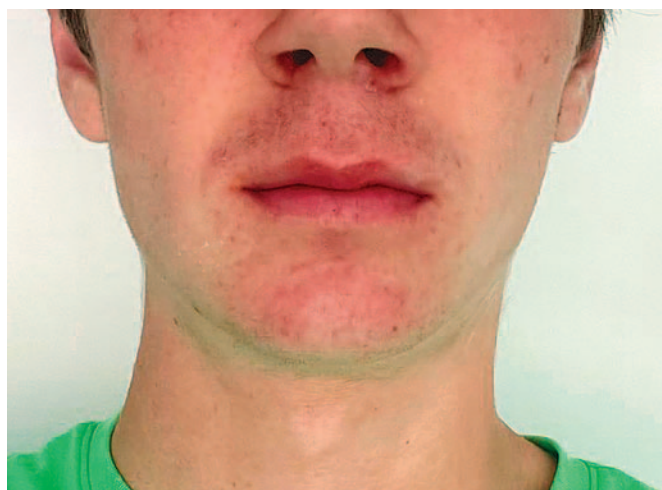
- RA:** bezvýznamná
- OA:** porod v termínu, peri- a postnatálně bez komplikací, PH 3920g/54 cm, Apgar 10,10,10, mírná hyperbilirubinémie bez nutnosti fototerapie, od 18. měsíců atopický ekzém, krátce péče kožní a alergologické ambulance, bez laboratorních známek atopie, ve 3 letech vyřazen, 09/2010 salmonelová enteritida, jinak nemocnost minimální. Očkován řádně.
- NO:** od 13 let postupně akné, oblast brady, nosu a čela, mnohočetná bolestivá ložiska nejvíce noduly, méně komeda a pustulky. První léčba kosmetickými čistící gely, krémy, které s minimálním efektem, ordinována lokální ATB na dobu 3 měsíců, ale ta po měsíci pro netoleranci (výrazné svědění akné po aplikaci) vysazena. Dále nasazena ATB celková na dobu dvou týdnů s efektem na stávající ložiska, ale bez efektu na nově se tvořící ložiska akné po jejich vysazení.
Od 03/2023 léčba Bactodermalem a Probiolactem 1 tabl denně. Postupné zlepšení v čase, viz foto (03/2023 a 07/2023).
- Závěr:** Po 2 měsících užívání probiotik došlo ke zmenšení velikosti a výsevu nových (převážně nodulozních) ložisek. Po 4 měsících téměř bez tvorby nových ložisek, pokud se tvoří, pak pustulky, které se snadno vyprázdní. Při pokusu o přerušení Bactoralu (cca na 5 dnů) se začínají tvořit nová, menší ložiska na bradě, která opětovně rychle mizí při zpětném nasazení probiotik.
- Rozvaha:** Léčba ATB byla bez pochyby účinná, ale v našem případě došlo po jejím vysazení k návratu potíží. Kombinovaná léčba Bactodermalem spolu s Probiolactem se jeví srovnatelná s léčbou ATB. Nicméně z dlouhodobého hlediska jednoznačně profytuje léčba probiotiky, protože se dají, na rozdíl od ATB, užívat bez rizika dlouhodobě. Z našich zkušeností vyplývá, že léčba probiotiky může být skvělou alternativou ATB léčby u mladistvých.

Praktický lékař pro děti a dorost: MUDr. Petra Hanzlíková,
Milady Horákové 504/45, 500 06 Hradec Králové 6

↓ Před podáním probiotik



↓ Po podání probiotik



žena, 32 let (pacientka užívá Bactodermal na doporučení z lékárny, fotila se sama)

Změnu k lepšímu jsem zaznamenala až později cca po 1,5 měsíci užívání Bactodermalu.

Bohužel jsem musela kůži zaléčit i mastí od kožního lékaře (Beloderm - velmi krátce, a Lipobase - krém na promašťování - doted) a od alergoložky krém Elidel, dále z lékárny Bionect Plus Krém - tyto krémy mi pomohly nejvíce.

Dále jsem vysadila čokoládu a vše, kde je kakao, ačkoliv alergie na kakaové boby se u testování z krve nepotvrdilo. Po těchto potravinách jsem měla silné nutkání svědění kůže a musela jsem se začít škrábat, nešlo to přestat..... bohužel pak byla kůže podrápaná, dělaly se mokvající, svědící mini-puchýřky, zatím pouze jenom na rukách. Velmi bolestivé na dotyk. Zhoršení též při umývání nádobí, atd.

Lehké zhoršení bylo i u některých druhů pečiva. Běžné pečivo jsem vysadila, místo toho více zeleniny, ovoce, vlákniny, bio pečivo nebo domácí pečivo. Omezení nebo vysazení ostrých, pálivých, pikantních potravin, i ocet. Taktéž nastalo zhoršení stavu.

Dále je (bylo) spouštěčem i psychické vypětí, stres a úzkost. Problémy se objevily po náhlém úmrtí mého milovaného muže (životního partnera) v loňském roce. Byli jsme spolu 17 let. Až nyní to dokážu aspoň napsat.

Poslední fotografie, které zasílám jsou z dnešního dne 17. 5. 2023. Všechno se začíná lepší. Doufám, že se mi ekzém už neobjeví. Velmi nepříjemné ne jenom pro mě, ale i pro ostatní okolí.

↓ Před



↓ Po 1. měsíci



↓ Po 2. měsíci



↓ Po 3. měsíci



BUTYRÁT

V lidském střevě vznikají anaerobní fermentací vlákniny mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které jsou důležité pro celou řadu fyziologických procesů v lidském těle. Jednou z těchto důležitých kyselin je kyselina máselná, respektive její sůl - butyrát sodný (máselnan sodný). Jejich produkci ovlivňuje složení mikrobioty a zdroj substrátu. Rozpustná vláknina (pektin, oligosacharidy), obsažená v ovoci, zelenině a luštěninách, má vysokou kvasivost a je tak hlavním zdrojem těchto mastných kyselin.

Butyrát hraje zásadní úlohu ve výživě epitelálních buněk střeva, udržování pH střevního obsahu a v neposlední řadě může také ovlivňovat regulaci, proliferaci, diferenciaci a apoptózu střevních buněk.

Molekula butyrátu se skládá ze tří atomů uhlíku a zbytku kyseliny karboxylové. Hlavními producenty butyrátu ve střevě jsou bakterie druhu *Faecalibacterium prausnitzii* nebo *Eubacterium rectale*.

Protinádorové působení butyrátu

Schopnost butyrátu podporovat proliferaci normálních buněk a u nádorových indukovat diferenciaci či apoptózu je nazývána **butyrátovým paradoxem** (Lupton 2004). **Předpokladem pro správný účinek butyrátu je jeho dostatečný příjem.** Ten se uskutečňuje skrze specializované transportéry. Jeden z nich, SLC5A8, byl popsán jako nádorový supresorový gen, jehož exprese je potlačena až u 60 % nádorů (Li et al. 2003).

Butyrát reguluje buněčné procesy spojené s odbouráváním volných radikálů. Mechanismus, který by za tuto regulaci mohl být zodpovědný, je butyrátem kontrolována zvýšená exprese detoxikačních enzymů, mezi které patří glutathion-S-transferáza. Díky tomu může butyrát chránit buňky před poškozením DNA reaktivními kyslíkovými metabolity, zejména H_2O_2 (Hamer et al. 2008). **Butyrát tak může sloužit i jako primární chemoprevence** (Schepach and Weiler 2004).

Protizánětlivé působení butyrátu

Butyrát ovlivňuje také transkripci genů pro některé cytokiny, včetně genů pro komponenty signálních drah zapojených do procesu zánětu. Dochází k inhibici aktivace signální dráhy NF- κ B, produkce interferonu γ a zvýšení ex-

prese receptoru aktivovaného peroxizomovými proliferátory γ (PPAR γ) (Hamer et al. 2008, Fung et al. 2012). **Tyto vlastnosti předurčují butyrát pro využití v léčbě zánětlivého onemocnění střeva** (Van Immerseel et al. 2010). Disbióza v těchto onemocněních hraje velkou roli, protože bylo prokázáno, že pacienti s ulcerózní kolitidou mají výrazně snížený výskyt butyrát produkujících bakterií *Roseburia inulinivorans* a *Faecalibacterium prausnitzii* (Machiels et al. 2014).

Butyrát zřejmě hraje svoji úlohu i ve zmírňování příznaků atopického ekzému. Vědci charakterizovali mikrobiom u 6-ti měsíčních dětí, které trpěly tímto onemocněním. Závažnost postižení ekzémem nepřímo korelovala s mikrobiální diverzitou a s množstvím bakterií produkujících butyrát.

Antimikrobiální aktivita butyrátu

Butyrát podporuje těsná spojení střevního epitelu a tím pomáhá zajišťovat bariérovou funkci střeva v obraně před patogeny (Plöger et al. 2012).

Vliv na obezitu, inzulinovou rezistenci a kardiovaskulární onemocnění

Je známým faktem, že strava bohatá na vlákninu pomáhá chránit před obezitou a rezistencí na inzulin. V nedávné metagenomické studii vědci zjistili, že **obézní lidé mají výrazně snížený počet bakterií produkujících butyrát** (Qin et al. 2012).

Diabetes I. je spjat s velmi nízkým věkem nástupu onemocnění. Ještě před tím však dochází k vytvoření autoprotilátek proti β buňkám Langerhansových ostrůvků pankreatu, které produkují inzulin. Dětem ve věku 6 měsíců byl analyzován střevní mikrobiom a rozdělení dětí podle těchto výsledků odhalilo propojení mezi stravou, mikrobiomem a vývojem autoprotilátek. Jedna skupina dětí vykazovala velký výskyt bakterií rodu *Akkermansia*



a méně *Bacterioides*. Druhá skupina kojenců, u které převažovaly bakterie rodu *Bacterioides*, byla charakteristická brzkým zavedením bez mléčné stravy, zvýšeným rizikem vytvoření autoprotilátek proti β buňkám Langerhansových ostrůvků pankreatu a zároveň nižším výskytem genů pro produkci butyrátu. **Na základě těchto výsledků vytvořili vědci hypotézu, že butyrát má ochrannou funkci před vývojem autoprotilátek proti β buňkám Langerhansových ostrůvků pankreatu a tím pádem i před rozvinutím diabetu I.** (Endesfelder et al. 2016).

Vliv butyrátu na dědičná onemocnění

Butyrát byl vyhodnocen jako potenciální přístup v léčbě cystické fibrózy (Zeitlin 2000). Zdá se, že exprese funkčního chloridového transportéru CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) může být znovu obnovena pomocí butyrátu. Proces zatím není plně objasněn, ale zřejmě zahrnuje modulaci transkripční hladiny a správné poskládání CRFT proteinu (Zeitlin 2000).

Na X chromozom vázaná adrenoleukodystrofie je porucha lipidového metabolismu, projevující akumulací nevětvených mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem.

Její příčinou je mutace ABCD1 genu pro lipidový transportér. Inhibitory HDAC, jako butyrát, snižují oxidativní poškození tkáně a navíc, jsou schopné kompenzovat nedostatek funkčního ABCD2 u pacientů s tímto onemocněním (Berger et al. 2010).

Neuroprotektivní efekt butyrátu

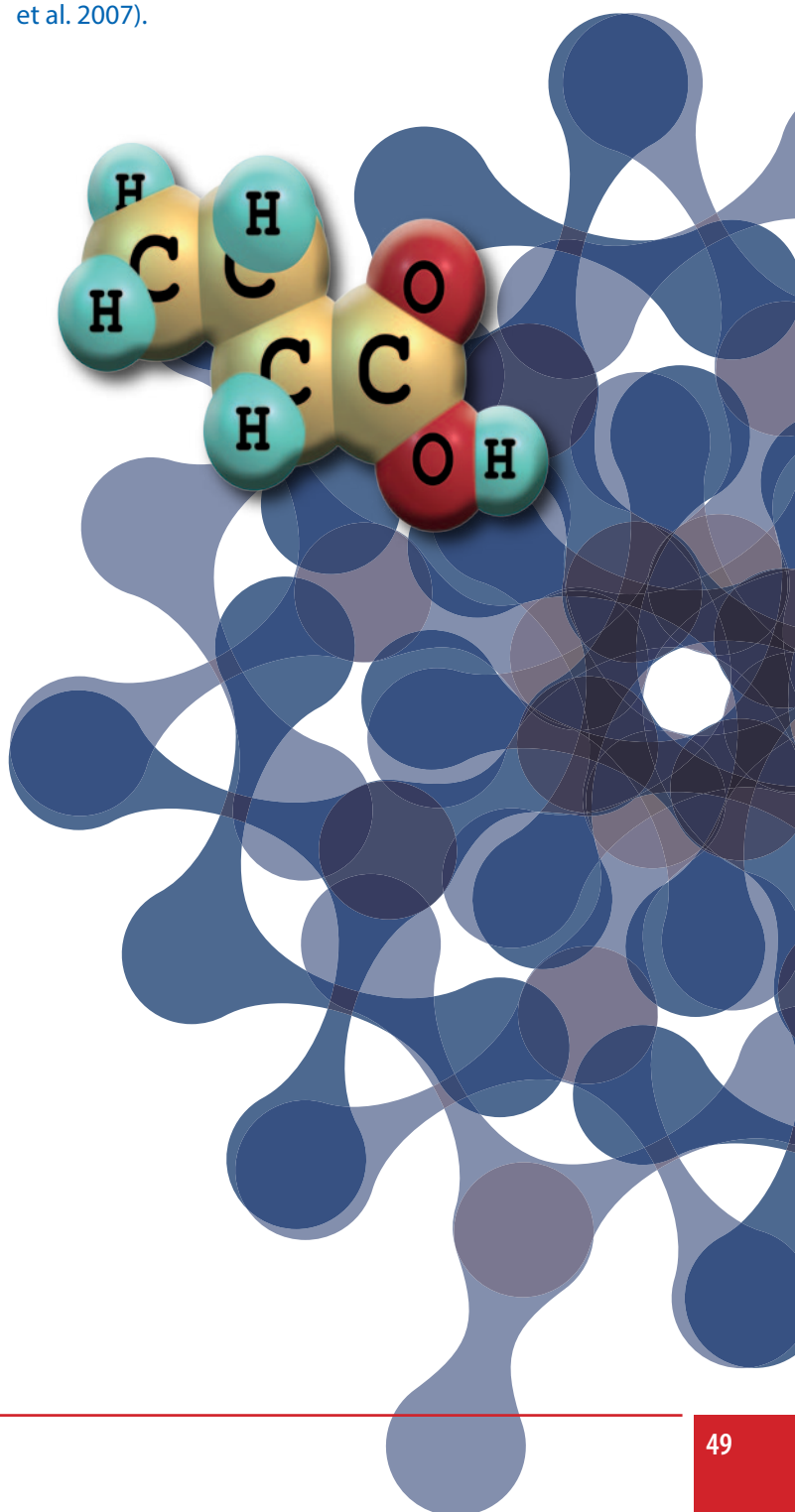
Butyrát má dlouhodobý přínos při ischemickém poškození a zřejmě proto najde uplatnění v léčbě cévní mozkové příhody. Preklinická studie ukazuje, že léčba butyrátem stimuluje proliferaci, migraci a diferenciaci buněk u potkanů vystavených permanentní cerebrální ischemii (Kim, Leeds and Chuang 2009).

Butyrát má velmi silný neuroprotektivní efekt u transgenního myšího modelu Huntingtonovy choroby a zdá se tedy být velmi slibným terapeutickým přístupem v léčbě tohoto onemocnění. Mutantní Huntingtinův protein reaguje s transkripčními faktory,

což vede ke snížené acetylaci histonů. Podávání phenylbutyrátu při prvním nástupu symptomů onemocnění vede ke zmírnění atrofie neuronů a prodloužení života transgenních myší (Gardian et al. 2005).

Další zajímavý efekt butyrátu je jeho vliv na paměť.

Blokování aktivity HDAC ovlivňuje synaptickou plasticitu a paměť, což naznačuje, že HDAC mohou sloužit k návratu chromatinu do represivního stavu a mohou umlčovat transkripci potřebnou pro tvorbu dlouhodobé paměti. HDAC mohou sloužit jako zásadní supresorové geny pro paměť a inhibitory HDAC, jako butyrát, mohou pomoci generovat mnohem trvalejší formy dlouhodobé paměti, což otevírá zcela nový terapeutický potenciál butyrátu (Vecsey et al. 2007).



ČISTÁ OPTIMALIZOVANÁ FORMA BUTYRÁTU
V ENTEROSOLVENTNÍ ÚPRAVĚ!

BUTYRATE INFUSION

DOPLNĚK STRAVY

Doplněk stravy **Butyrate Infusion** je určený pro doplnění butyrátu. Butyrát představuje elementární krátkořetězovou mastnou kyselinu (SCFA). Je produkován zejména bakteriemi fermentujícími vlákninu ve střevě a jeho množství může být sníženo při nerovnovážené střevní mikroflóře. Butyrát slouží jako **zdroj energie pro enterocyty**, buňky které tvoří střevní výstelku. Enterosolventní úprava chrání butyrát před nízkým pH v žaludku a zajišťuje jeho dopravení do střeva.



www.faveaplus.cz



Účinné probiotické řešení pylové sezóny

Bactorhino

+VITAMIN D

doplňek stravy | výživový doplněk

**PATENTOVANÉ PROBIOTIKUM
SLIZNICE NOSU
PYLOVÁ SEZÓNA**

Obsahuje probiotika | prebiotiká

RHINO ZYN®

VYROBENO PODLE
ŠVÝCARSKÉHO PATENTU



30 tobolek
tobolek

pharmaceutical
biotechnology

VYROBENO PODLE
ŠVÝCARSKÉHO PATENTU



RHINO ZYN®

favea 
pro vaše zdraví



Probiotické řešení alergické rýmy

Klíčové faktory

- zaměření na nejčastější alergické onemocnění
- unikátní kombinace patentovaných probiotických kmenů zvolených pro léčbu alergické rýmy a pro obnovu alergického imunitního systému
- + vitamin D – zdravotnické tvrzení spojené s normální funkcí imunitního systému a zánětlivou odpovědí (EU č. 432/2012)
- zlepšení očních i nosních příznaků vleklé rýmy
- zlepšení kvality života během alergické sezóny (i u subjektů na farmakoterapii)
- přirozená alternativa farmakoterapie nebo doplněk k antihistaminikům
- klinicky testováno u dětí a dospělých
- nejefektivnější probiotické řešení dostupné na léčbu alergické rýmy

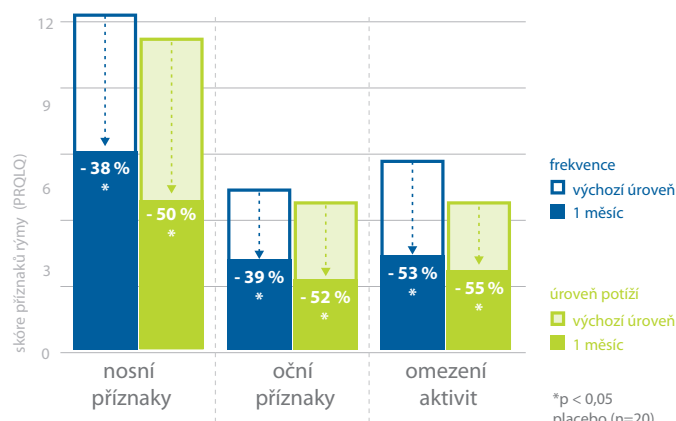
Fakta

- 3 publikovaná randomizovaná klinická hodnocení se zlepšením celkem 305 léčených subjektů
- významné zlepšení klinických příznaků vleklé rýmy^{1,2}
- významné zlepšení kvality života (RQLQ) spojené se sezónní rýmou³
- stimulace Th1 imunitní odpovědi a snížení syntézy IgE⁶
- vitamin D moduluje imunitní odpověď a je spojen se senzibilizací vůči aero-alergenům a alergickou rýmou⁴
- nejvyšší klinická účinnost mezi probiotickými terapiemi pro alergickou rýmu⁷

Způsob použití

- jednou denně
- samostatná léčba nebo doplněk farmakoterapie

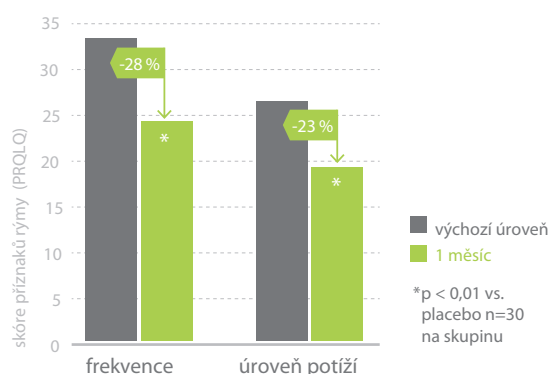
Zlepšení příznaků spojených s rýmou²



Celková frekvence a úroveň obtíží příznaků

Zdroj Wang et al. (2004), *Pediatr Allergy Immunol*

Zlepšení kvality života¹



Zdroj Peng et al. (2005), *Pediatr Allergy Immunol*

Lactobacillus paracasei (GMNL-32/LP33 & GMNL-133)

Excelentní probiotické řešení pro léčbu alergické rýmy

Metody

- metaanalýza s cílem vyhodnotit účinnost probiotik v léčbě alergické rýmy (AR)
- Pubmed, Cochrane a Basked Academic Search Engine sloužily jako zdroj údajů pro relevantní články
- hodnoceno bylo 451 článků publikovaných do září 2015 za posledních 20 let
- do metaanalýzy bylo zařazeno 22 RCT studií s celkem 2 242 účastníky
- výsledné parametry byly skóre nosních a očních příznaků a dotazníky kvality života

Výsledky

- 10 studií uvádělo významné klinické zlepšení nosních příznaků, 6 studií očních příznaků a 5 studií kvality života
- všech 5 studií s *Lactobacillus paracasei* dokládalo klinické výhody
- střední rozdíl (MD) ze všech studií pro nosní příznaky je -1,23, pro oční příznaky -1,84 a pro kvalitu života -1,84
- Lactobacillus paracasei* LP-33 je schopen zlepšit nosní příznaky o -3,3 (MD), oční příznaky o -5,89 (MD) a skóre kvality života o -3,97 (MD)
- všechny klinické studie s *Lactobacillus paracasei* vykazují významně vyšší zlepšení nosních a očních příznaků a kvality života než všechny ostatní probiotické terapie

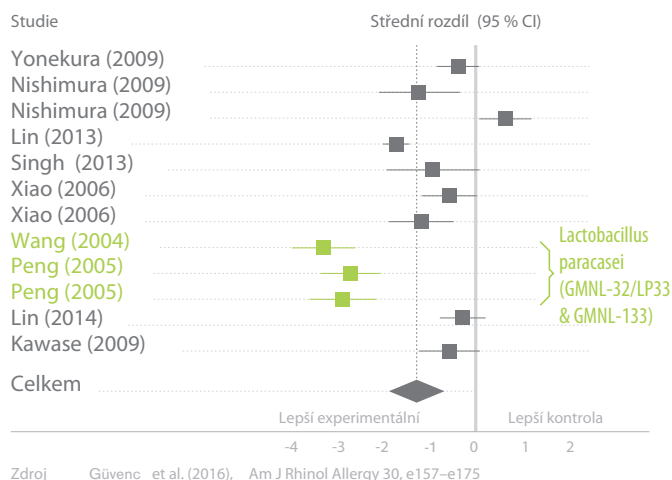
Závěr

- významné důkazy pro příznivé klinické účinky *Lactobacillus paracasei* v léčbě alergické rýmy
- doplňkovou terapii bakterií *Lactobacillus paracasei* lze doplnit pro léčbu alergické rýmy
- metaanalýza dokládá, že *Lactobacillus paracasei* je přední probiotická terapie alergické rýmy

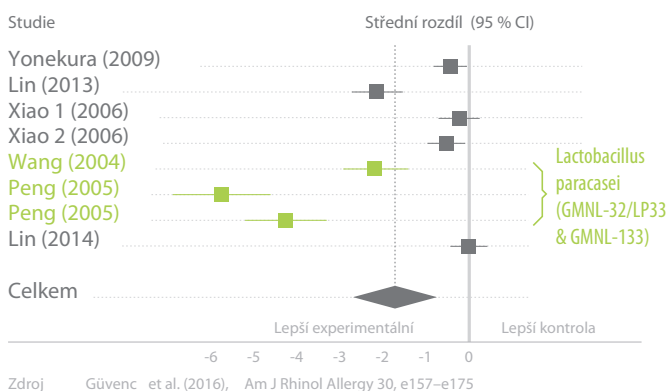
Literatura:

- Peng et al., Pediatr Allergy Immunol (2005),
- Wang et al., Pediatr Allergy Immunol (2004),
- Costa et al., Eur J Clin Nutr (2014),
- Aryan et al., Int Rev Immunol (2017),
- Mutgi & Koo, Pediatr Dermatol (2013),
- Hsu et al. US 6,994,848 B2 (2006),
- Güvenc et al., Am J Rhinol Allergy 30 (2016)

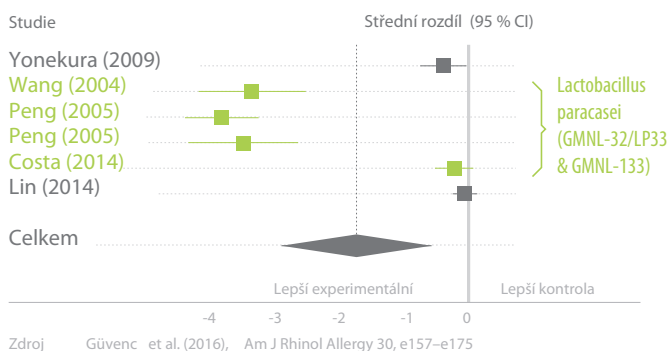
Nosní příznaky



Oční příznaky



Kvalita života



BLUESTONE PHARMA®
LEADERS IN MEDICAL PROBIOTICS

www.faveaplus.cz

favea
plus pro vaše zdraví

Máte-li zájem o vzorek přípravku Bactorhino, pište na mail: asistentka@faveaplus.cz, nebo volejte na tel.: **778 733 358**. Rádi vám jej přivezeme nebo pošleme.

BACTORAL S VITAMÍNEM D PRO POSÍLENÍ VAŠÍ IMUNITY



Bactoral

**+ vitamín D
na podporu imunity**

ORÁLNÍ PROBIOTIKUM

Mikrobiota pro dutinu ústní

Obsahuje patentovanou probiotickou kulturu ***Streptococcus salivarius* K12** a **vitamín D** na podporu imunity. Tato bakterie dokáže zaujmout **strategické pozice v dutině ústní, nosohltanu a středouší a dokáže vytěsnit nežádoucí druhy.**

Vitamín D přispívá ke **správné funkci imunitního systému.**

Bactoral
pharmaceutical biotechnology
Streptococcus salivarius K12
+ VITAMÍN D NA PODPORU IMUNITY
doplňek stravy pro dospělé a děti od 3 let
výživový doplněk pre dospelých a deti od 3 rokov
30 tablet rozpustných v ústach
tablett rozpustných v ústach
ORÁLNÍ PROBIOTIKUM | ORÁLNÁ MIKROBIOTA

Bactoral Baby
pharmaceutical biotechnology
Streptococcus salivarius K12
pro doplnění přátelské mikrobioty krku, dutiny ústní a středouší
s vitamínem D na podporu imunity
Pro děti od 1 roku
Pre deti od 1 roka
30 sáčků vrecúšok
Obsahuje patentované probiotikum a prebiotikum
doplňek stravy
výživový doplněk
ORÁLNÍ PROBIOTIKUM | ORÁLNÁ MIKROBIOTA

VYROBENO PODLE
ŠVÝCARSKÉHO PATENTU



favea +
pro vaše zdraví

Žádejte ve Vaší lékárně

www.faveaplus.cz

Bactoral



Nová klinická studie dokládá, že užívání přípravku Bactoral® snižuje výskyt infekcí SARS-CoV-2

Úvod

Infekce SARS-CoV-2 (běžně označovaná jako COVID-19) se stala vážnou hrozbou a vysoká infekčnost tohoto onemocnění zůstává významným problémem. **Dutina ústní je hlavní vstupní bránou SARS-CoV-2.**

Nejnovější výzkum naznačuje významnou roli ústního a plicního mikrobiomu u infekcí SARS-CoV-2:

- › pacienti s COVID-19 vykazují významně odlišnou skladbu ústních bakterií a zánětlivý profil, kdežto zdravé subjekty mají v mikrobiomu s ochrannými/příznivými vlivy přítomné stafylokoky¹
- › dutina ústní se zdá být primárním zdrojem plicního mikrobiomu²
- › srovnání pacientů se SARS-CoV-2 se zdravými subjekty odhalilo dysbiózu plicního mikrobiomu³

Fakta

Streptococcus salivarius je kmenzální druh zdravého mikrobiomu dutiny ústní, horních cest dýchacích a plic.⁴ Bactoblis® obsahující *Streptococcus salivarius* K12 má následující doložené účinky:

- › zlepšení dysbiózy mikrobiomu horních cest dýchacích^{5,6,7,8}
- › přímá antivirová aktivita stimulací sekrecí INF-gama⁹
- › ochrana před infekcemi horních cest dýchacích¹⁰⁻¹²

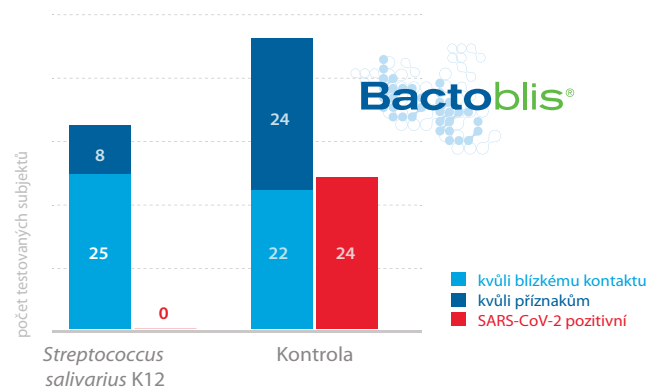
Metody

- › 128 dětí navštěvujících školu (průměrný věk 8 let)
- › léčba přípravkem Bactoral® a bez léčby (kontrolní skupina) po dobu 90 dní
- › jedna pastilka přípravku Bactoral® denně po dobu 90 dní
- › nosní stěry za účelem detekce specifického antigenu SARS-CoV-2 provedené u příznaků COVID-19 a/nebo kontaktu s členem rodiny či spolužákem pozitivním na SARS-CoV-2

Výsledky

- › excelentní přijetí a tolerabilita
- › méně typické příznaky COVID-19 (např. horečka, bolesti hlavy, kašel) u subjektů léčených přípravkem Bactoblis®
- › méně antigenních testů SARS-CoV-2 provedených u subjektů léčených přípravkem Bactoral® ve srovnání s kontrolami (33 vs. 46, $p = 0,04$) kvůli méně příznakům COVID-19
- › žádné ze subjektů léčených přípravkem Bactoral® neměly pozitivní antigenní test na SARS-CoV-2, kdežto 24 kontrolních subjektů mělo pozitivní výsledky

Obr. 1: specifické antigenní testy na SARS-CoV-2



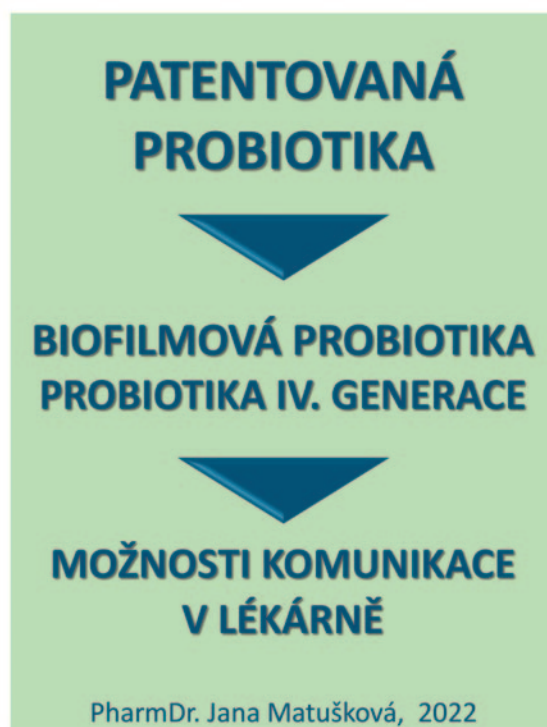
Závěr

Bactoral® významně snižuje výskyt infekcí SARS-CoV-2.

Bactoral® může **chránit před COVID-19 děti vracující se do školy a školky i pracovníky s rizikem nozokomiální nákazy** (nemocnice, ambulantní péče, cestování).

Literatura:

1. Iebba V, et al. bioRxiv 2020. K dispozici na: <https://doi.org/10.1101/2020.12.13.422589>
2. Wang J, et al. Sci China Life Sci. 2017;60(12):1407–1415
3. Shen Z, et al. Clin Infect Dis. 2020;ciaa203
4. Di Pierro F. Minerva Med 2020;111(3):281–3
5. Kruchko and Tkachenko 2017, Child's Health 12(8): 27–32
6. Havrilenko 2018, Child's Health 13(8): 89–94
7. Ilchenko et al. Clinical Immunology Allergy Infectology 3(116), 30–32, 2019
8. Sarlin S, et al. Pediatr Infect Dis J. 2020 Dec 8. doi: 10.1097/INF.0000000000003016
9. Chilcott CN, et al. Prezentováno na: Joint New Zealand and Australian Microbiological Societies Annual Meeting. Dunedin, Nový Zéland, 22–25. 11. 2005
10. Di Pierro et al. 2016a, Drug Healthc Patient Saf 8:77–81
11. Di Pierro et al. 2018, Minerva Pediatr 70(3): 240–245
12. Di Pierro et al. 2014, Drug Healthc Patient Saf 6: 15–20
13. Kruchko and Tkachenko 2018, Child's Health 13(7): 122–127



Pro potřebu našeho tématu si v obecném úvodu dovoluji zahrnout do jedné skupiny **PATENTOVANÁ PROBIOTIKA**, probiotika opatřená ochrannou známkou i ostatní probiotika.

Výhodou **PATENTOVANÝCH PROBIOTIK** i probiotik opatřených ochrannou známkou je skutečnost, že jsou na trhu nezaměnitelná a neměl by být problém dohledat jejich výrobce. Probiotika nebo jejich směsi jsou v tomto případě surovinou, kterou si od výrobce či dodavatele probiotik nakoupí a dále zpracují do svého finálního produktu výrobci léčivých přípravků nebo doplňků stravy.

U výrobce či dodavatele **PATENTOVANÝCH PROBIOTIK** i probiotik opatřených ochrannou známkou, by měla být vždy dostupná podrobná odborná dokumentace o každém probiotickém kmeni. Klíčové jsou především informace o jeho **PŮVODU**, o **ÚČINNOSTI** konkrétního probiotického kmene (klinickými studiemi potvrzená účinnost při léčbě či prevenci konkrétních onemocnění nebo jejich schopnost příznivě ovlivňovat normální fyziologické funkce ...) a zejména také informace o **STABILITĚ** konkrétního probiotického kmene (tj. např. jeho schopnost přežít v kyselém prostředí při průchodu žaludkem nebo i jeho odolnost proti případnému působení souběžně podávaných antibiotik).

Mezinárodní **DOPORUČENÝ POSTUP**¹⁾ určuje výrobcům, s účinností od roku 2017, jednotná pravidla pro označování přípravků s obsahem probiotik. Probiotikum má být mimo jiné označeno celým názvem, což je **ROD – DRUH – KMEN**. Pouze takto označený probiotický **KMEN** (nikoliv pouze rod nebo druh) je možno jednoznačně spárovat s konkrétními klinickými studiemi, které prokazují jeho účinnost i bezpečnost. Toto je přístup k probiotikům na úrovni EBM (Evidence Based Medicine), tedy přístup založený na vědeckých důkazech. Pro lepší představu uvádím příklad: složení komplexního přípravku **ProbioLact forte N°12** společnosti Favea (obr. 1).

Doplňek stravy **ProbioLact forte N°12** obsahuje 12 probiotických kmenů (řádek 2.- 13.). Pro příklad: probiotikum (řádek 2.) je uvedeno pod názvem Bifidobacterium (**ROD**) breve (**DRUH**) BB-G95 (**KMEN**). Některé probiotické kmeny jsou navíc, jak vidíme, opatřeny ochrannou známkou ® nebo ™.

Unikátní **BIOFILMOVÁ PROBIOTIKA** Bifidobacterium lactis biofilm a Lactobacillus acidophilus biofilm (řádek 14. - 15.) jsou **PATENTOVANÁ PROBIOTIKA** vyráběná v Česku. V současné době je označujeme také jako **PROBIOTIKA IV. GENERACE**.

	Aktivní látky v 1 tobolce	množství	% DRHP*
1.	Inulin	50 mg	
2.	Bifidobacterium breve (BB-G95)	10 x 10⁹ CFU**	
3.	Lactobacillus casei (Lc-11®)		
4.	Lactobacillus plantarum (Lp-115®)		
5.	Streptococcus thermophilus (St-21™)		
6.	Lactobacillus rhamnosus (Lr-32®)		
7.	Lactobacillus sporogenes LactoSpore®		
8.	Lactobacillus acidophilus (La-14®)		
9.	Bifidobacterium bifidum (Bb-02™)		
10.	Bifidobacterium lactis (BI-04®)		
11.	Lactobacillus bulgaricus (Lb-87)		
12.	Bifidobacterium infantis (Bi-26™)		
13.	Bifidobacterium longum (BI-05)		
14.	Bifidobacterium lactis blofilm		
15.	Lactobacillus acidophilus blofilm		
16.	Vitamin C	12 mg	15
17.	Vitamin D	0,75 µg	15

Obr. 1

*DRHP (Doporučená Referenční Hodnota Příjmu neboli doporučená denní hodnota příjmu u probiotik není stanovena).

**CFU (Colony Forming Units) jsou jednotlivé životaschopné bakterie, které mohou tvořit kolonie.

Předtím, než se zaměříme na **PATENTOVANÁ BIOFILMOVÁ PROBIOTIKA**, dovolím si připomenout některé základní pojmy, s nimiž se můžeme setkat ve světě probiotik.

Při výběru probiotika je důležité rozlišit, zda se jedná o **ŽIVÉ**, resp. životaschopné, zpravidla **LYOFILIZOVANÉ PROBIOTIKUM**, nebo zda je probiotikum usmrčené, např. **TYNDALIZOVANÉ**. Jinak totiž působí živá probiotika (která se mohou stát součástí rezidentní mikrobioty) nebo tzv. paraprobiotika (např. usmrčená probiotika, jejich části nebo probiotické bakteriální lyzáty se zachovanou antigenní účinností). A jinak samozřejmě působí samotné extrakty nebo metabolity získané z probiotik, tj. tzv. eubiotika nebo postbiotika.

DEFINICE A ZÁKLADNÍ POJMY

➡ **PROBIOTIKA** definuje Světová zdravotnická organizace (WHO) jako **živé mikroorganismy**, které při podávání v přiměřeném/dostatečném množství mají příznivý vliv na zdraví příjemce/člověka.

- **Osídlení** GIT dlouhodobě (rezidentní lactobacily) nebo krátkodobě (transientní saccharomyceta).
- Každý člověk má v trávicím traktu přibližně 1,5 kilogramu mikroorganismů. Živé mikroorganismy podávané perorálně mohou trávicí trakt **osidlovat**, množit se a **vytvářet kolonie**. Živé/životaschopné buňky probiotik proto označujeme jako **koloniformní jednotky** (CFUs = Colony Forming Units, dávkuje se zpravidla $\geq 10^9$ CFU).*



- **Mezinárodní doporučený postup**, s účinností od roku 2017, určuje výrobcům jednotná pravidla pro označování přípravků s obsahem probiotik.

Best Practices Guidelines for Probiotics, 2017, [CRN-IPA-Best-Practices-Guidelines-for-Probiotics.pdf \(crnusa.org\)](https://crnusa.org/crn-ipa-best-practices-guidelines-for-probiotics.pdf)

➡ **SYNBIOTIKA** jsou přípravky, zpravidla doplňky stravy, které obsahují **současně probiotika a prebiotika**. Příznivé účinky obou složek se tak vzájemně podporují.

PROBIOTIKUM

Probiotika definujeme, v souladu s doporučeným postupem Světové gastroenterologické společnosti (WGO),²⁾ jako **ŽIVÉ MIKROORGANISMY**, které při podávání v přiměřeném/dostatečném množství mají příznivý vliv na zdraví příjemce/člověka.

Hlavním smyslem perorálního podávání živých probiotik je zejména snaha o udržování rovnováhy (homeostázy) naší vlastní fyziologické střevní mikrobioty.

Obr. 2

PŮVODNÍ NÁZEV	NOVÝ NÁZEV
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Lacticaseibacillus casei</i>
<i>Lactobacillus paracasei</i>	<i>Lacticaseibacillus paracasei</i>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i>
<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>
<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Levilactobacillus brevis</i>
<i>Lactobacillus salivarius</i>	<i>Ligilactobacillus salivarius</i>
<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Limosilactobacillus fermentum</i>
<i>Lactobacillus reuteri</i>	<i>Limosilactobacillus reuteri</i>

Historicky běžnými probiotiky byly vždy Lakto-bacily a Bifidobakterie. Až do roku 2020, kdy prošel rod *Lactobacillus* rozsáhlou restrukturalizací,³⁾ která se odráží i v novém názvosloví uvedeného rodu probiotik (obr. 2)²⁾

PROBIOTIKUM je tedy živý, resp. životaschopný, mikroorganismus, nejčastěji bakterie nebo kvasinka. Probiotika mají, po perorálním podání, schopnost osídlit gastrointestinální trakt (GIT). Budto trvale (např. rezidentní lakto-bacily) nebo jen krátkodobě (např. transientní saccharomyceta).

V souladu s doporučeným postupem¹⁾ označují výrobci obsah živých probiotik v jednotkách

CFU (Colony Forming Units). Jedna CFU označuje jednu životaschopnou buňku (bakterii, kvasinku, mikroorganismus), která se dokáže po perorálním podání množit a vytvářet (formovat) kolonii. Za účinné celkové množství probiotika v denní dávce považujeme, podle klinických studií a doporučených postupů, zpravidla množství $\geq 10^9$ CFU.

SYNBIOTIKUM

Jako synbiotikum (symbiotikum) označujeme přípravek nebo obecně směs s obsahem probiotika a současně i prebiotika. Příznivé účinky obou složek se vzájemně podporují, což přináší užitek příjemci/hostiteli.²⁾

PREBIOTIKUM

DEFINICE A ZÁKLADNÍ POJMY

➔ **PREBIOTIKA** jsou nestavitelnou složkou potravy, která podporuje růst nebo aktivitu střevní mikrobioty. Zpravidla se jedná o těžko stravitelné nebo nestavitelné rostlinné oligosacharidy a polysacharidy, které známe pod pojmem **vláknina**.

- **Prebiotická vláknina**, např. čekankový **inulin**, částečně hydrolyzovaná guarová guma (**PHGG**) nebo pšeničný **dextrin**, se v tlustém střevě stává **substrátem pro střevní mikrobiotu**, která **vlákninu fermentuje** za vzniku užitečných **mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA)** – kyselina octová, propionová, máselná.

➔ **SCFA snižují hodnotu pH** ve střevě, což

- podporuje růst přátelských bakterií: **Bifidobacterium a Lactobacillus**
- potlačuje růst pH senzitivních patogenů: *Clostridium* a *Enterobacteriaceae*

➔ **Butyrát**, resp. kyselina máselná, která patří mezi SCFA, je klíčovým zdrojem **energie pro kolonocyty** (moduluje vstřebávání sodíku a vody z tlustého střeva).

The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism
Gijs den Besten et al., [https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(20\)35124-5/fulltext#tbl1](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(20)35124-5/fulltext#tbl1)

Prebiotikum je definováno²⁾ jako selektivně fermentovatelná složka, která vede ke specifickým změnám ve složení a/nebo v aktivitě gastrointestinální mikrobioty, což má příznivý vliv na zdraví příjemce/hostitele. Zpravidla se jedná o těžko stravitelné nebo nestravitelné rostlinné oligosacharidy a polysacharidy, které známe pod pojmem prebiotická neboli fermentovatelná vláknina.

Vláknina jako kategorie, bývá někdy v lékárnách zanedbávána. Často dominuje psyllium, tj. nefermentovatelná vláknina ze semen indického jitrocele. Do skupiny prebiotik naopak zařadíme fermentovatelné oligosacharidy GOS a FOS nebo čekankový inulin (často přidávaný k probiotikům v synbiotických doplňcích stravy). Unikátní prebiotickou vlákninou je částečně hydrolyzovaná guarová guma (PHGG). Právě PHGG se vyznačuje vynikající schopností fermentace za vzniku nepostradatelného butyrátu³⁾.

Dnes už dobře známe a akceptujeme skutečnost, že mikrobiota a probiotika jsou klíčová pro naše zdraví. Současně víme, že fermentovatelná (prebiotická) vláknina je zase užitečná jako substrát pro střevní mikrobiotu. Zde by ale naše znalost neměla skončit. Připomeňme si tedy, k čemu je nám dobré, že mikrobiota/probiotika fermentují vlákninu a proč doporučujeme pacientům zejména vlákninu typu PHGG.

Fermentací prebiotické vlákniny vzniká ve střevě řada metabolitů mj. také mastné kyseliny s krátkým řetězcem (tzv. SCFA – Short Chain Fatty Acids).

Za důležitou kyselinu ze skupiny SCFA považujeme zejména kyselinu máselnou (butyrát).

BUTYRÁT je totiž klíčovým zdrojem energie pro kolonocyty, buňky sliznice tlustého střeva, a ovlivňuje náš energetický metabolismus. Právě fermentací vlákniny typu PHGG dokážeme získat relativně vysoké množství butyrátu.⁴⁾ Jako zdroj energie můžeme kolonocytům podávat přímo i samotný butyrát ve formě doplňků stravy. Butyrát a všechny ostatní SCFA snižují hodnotu pH ve střevě, čímž se optimalizují podmínky pro růst přátelských bakterií (Laktobacily a Bifidobakterie) a současně se zhoršují podmínky pro růst tzv. pH senzitivních patogenů (*Clostridium* a *Enterobacteriaceae*).

DEFINICE A ZÁKLADNÍ POJMY

➔ **EUBIOTIKA** jsou produkty růstu a množení probiotik, jedná se o **metabolity probiotik**. Působí příznivě v trávicím traktu a upravují funkci střevní sliznice.

[SÚKL - Přehled léčiv \(sukl.cz\)](#); [Komplexní péče o vaše zažívání - Hylak Forte | Hylak.cz](#)

➔ **POSTBIOTIKA** jsou bioaktivní **látky produkováné v procesu fermentace** bakteriemi střevní mikrobioty. Mezi postbiotika řadíme zejména SCFA. Klíčovou roli hraje kyselina máselná (butyrát) jako preferovaný zdroj energie pro kolonocyty. [BUTYRATE INFUSION - Favea Plus](#)

⇒ **EUBIOTIKA a POSTBIOTIKA**, která se užívají perorálně, vytvářejí ve střevě

- vhodné **podmínky pro růst** přátelských bakterií: **Bifidobacterium a Lactobacillus**

➔ **PARAPROBIOTIKA** jsou **inaktivovaná** (tyndalizovaná) probiotika (celá buněčná struktura) nebo bakteriální **lyzáty** z probiotik [GYNELLA Flora – Gynella; Immunodrop \(glimcare.cz\)](#)

- tč. máme k dispozici zdravotnické prostředky - paraprobiotika k vaginální a oční aplikaci
- posilují **rovnováhu rezidentního mikrobiomu** a příznivě ovlivňují **imuno/zánětlivou reakci**

Kromě živých probiotik, nejlépe v kombinaci s fermentovatelnou (prebiotickou) vlákninou, můžeme perorálně nebo lokálně podávat i tzv. eubiotika, postbiotika, paraprobiotika ...

EUBIOTIKUM ^{2), 5)}

V doporučeném postupu WGO z roku 2023²⁾ pojem eubiotikum nenajdeme. Z velkého množství dostupných odborných zdrojů (publikované klinické studie, odborné přehledy ...) je zřejmé, že definice pojmu eubiotikum je diskutabilní. V lékárnách máme v současné době k dispozici jediný registrovaný lék, který sám výrobce nazývá eubiotikem.⁵⁾ Je to bezzárodkový koncentrát složený z metabolitů fyziologických střevních bakterií. Podle platného SPC ⁶⁾ (souhrn údajů o přípravku) mohou metabolity fyziologických střevních bakterií upravit funkce střevní sliznice a tím zlepšit opětovné osídlení střeva vlastními bakteriemi.

POSTBIOTIKUM ^{2), 7), 8)}

Postbiotika jsou v doporučeném postupu WGO ²⁾ definována velmi stručně jako usmrčené mikroorganismy a/nebo jejich části, které poskytují zdravotní přínos příjemci/hostiteli. Ani tato definice není jednoznačná. Z dostupných odborných zdrojů (publikované klinické studie, odborné přehledy ...) je zřejmé, že řada odborných prací popisuje **POSTBIOTIKA** ^{7), 8)} jako samotné produkty metabolismu včetně produktů fermentace, včetně již zmíněných SCFA. Zatímco usmrčené celé mikroorganismy a/nebo jejich části, případně tzv. bakteriální lyzáty, jsou označovány pojmem **PARAPROBIOTIKA**.^{7), 8)} Takto definovaná paraprobiotika, se zachovanou antigenní strukturou, vykazují imunomodulační vlastnosti. Příkladem praktického využití paraprobiotik jsou některé, nám dobře známé, zdravotnické prostředky k lokální aplikaci. Mám na mysli např. směsi tyndalizovaných vaginálních laktobacilů nebo střevních probiotik, případně bakteriální lyzát z probiotika *Lactobacillus sakei* k oční aplikaci. Paraprobiotika k lokální aplikaci posilují rovnováhu rezidentní mikrobioty a příznivě ovlivňují lokální imuno-zánětlivou reakci.

VÝVOJ PROBIOTIK

➡ **I. GENERACE – kysané mléčné výrobky**, Ilja Mečnikov 1900 - 1907

- dlouhodobá konzumace kyselých mlék vytěsňuje hnilobné bakterie z trávicího traktu, čímž se odstraní i tvorba toxických produktů, které otravují makroorganismus

➡ **II. GENERACE – průmyslová výroba** probiotik

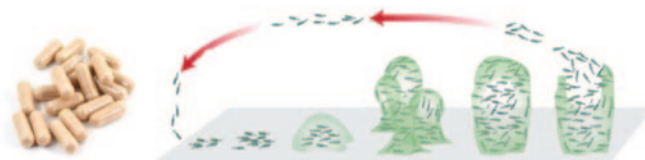
- tablety, tobolky bez další technologické úpravy



➡ **III. GENERACE** – technologická ochrana pro zvýšení stability a životaschopnosti

- v procesu výroby (lyofilizace) – po dobu skladování – při průchodu trávicím traktem (ochranná matrice, mikroenkapsulace, acidorezistentní/enterosolventní obal)

➡ **IV. GENERACE** – biofilmová probiotika v acidorezistentní tobolce



I. GENERACE – kysané mléčné výrobky, Ilja Mečnikov 1900 – 1907

Za I. generaci probiotik považujeme kysané mléčné výrobky. Jejich dlouhodobá konzumace, podle objevu I. Mečnikova, vytěsňuje hnilobné bakterie z trávicího traktu, čímž se odstraní i tvorba toxických produktů, které otravují makroorganismus.

II. GENERACE – průmyslová výroba probiotik

Za II. generaci probiotik označujeme produkty, kde jsou již probiotika zpracovaná do pro nás obvyklé aplikační formy (tablety, tobolky, globule, kapky ...) bez další speciální technologické úpravy.

III. GENERACE – technologická ochrana pro zvýšení stability a životaschopnosti

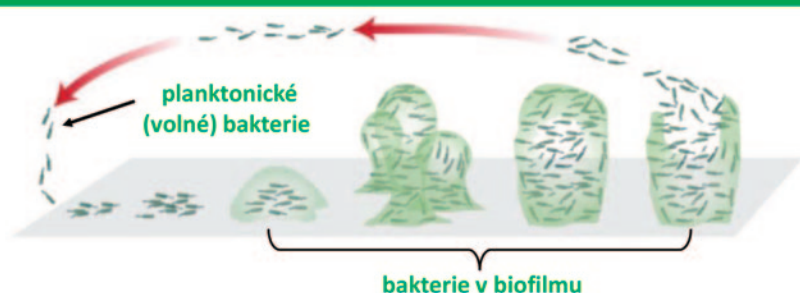
III. generace probiotik přináší na trh nové, často patentované, technologie pro zvýšení stability a životaschopnosti

probiotik (ochranné matrice, technologie mikroenkapsulace, acidorezistentní / gastrozestistentní / enterosolventní tobolky a pelety ...). Cílem je ochrana živých probiotik nejen při průchodu gastrointestinálním traktem (odolnost proti žaludeční kyselině a ostatním trávicím působkům), ale i jejich maximální stabilita už v samotném procesu jejich výroby (zpravidla lyofilizace) a po celou dobu jejich skladování. To jsou probiotika, která dnes najdeme v sortimentu každé lékárny, zpravidla jako doplňky stravy.

IV. GENERACE – BIOFILMOVÁ PROBIOTIKA

Předmětem intenzivního zkoumání je v současné době snaha poznat, pochopit a ovlivnit tvorbu a strukturu mikrobiálního biofilmu. V případě patogenního biofilmu se snažíme o jeho inhibici. V případě probiotik naopak stimuluje tvorbu přátelského probiotického biofilmu. Nejlépe již v procesu samotné výroby. Takto vyrobená **BIOFILMOVÁ PROBIOTIKA** jsou následně zpracována do obvyklé aplikační formy (acidorezistentní tobolka).

VÝVOJ PROBIOTIK – BAKTERIE TVOŘÍ BIOFILM



Biofilm Forming *Lactobacillus*: New Challenges for the Development of Probiotics, [María José Salas-Jara](#), [Alejandra Ilabaca](#), [Marco Vega](#), and [Apolinaria García](#); *Microorganisms*. 2016 Sep; 4(3): 35.

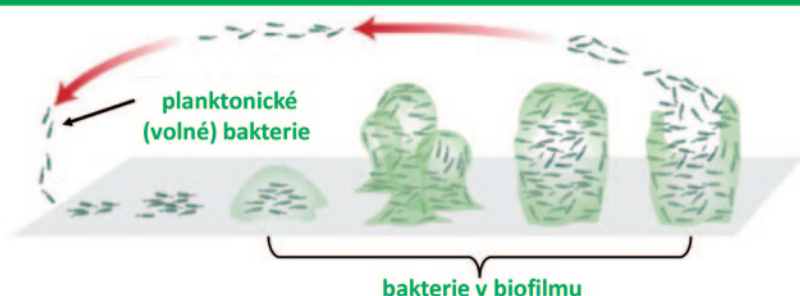
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5039595/>

- ➔ Biofilm je přisedlé **společenství mikroorganismů**
 - bakterie jsou připojeny k substrátu a k sobě navzájem
 - zabudované do matrice, kterou samy produkují (EPS – exopolysacharidy)
- ➔ Bakterie **v biofilmu vykazují změnu vlastností** oproti své planktonické (volné) formě
 - zvýšená odolnost vůči působení vnějších faktorů
 - včetně zvýšené **odolnosti vůči pH, trávicích enzymů proti a působení antibiotik**

BIOFILM

Biofilm⁹⁾ je přisedlé společenství mikroorganismů, které adherují (přilnou) k substrátu a současně přilnou i k sobě navzájem. Substrátem pro adhezi probiotik s následnou tvorbou biofilmu může být např. lidská sliznice po aplikaci probiotika anebo speciální potravinářský nosič použitý ještě před aplikací už v procesu výroby biofilmových probiotik. V biofilmu jsou pak mikroorganismy zabudované do matrice, kterou si buňky samy vytvoří a vyloučí extracelulárně. Základem této stavební a ochranné matrice jsou tzv. exopolymery, zejména exopolysacharidy (EPS). Mikroorganismy, které nejsou součástí biofilmu se vyskytují volně, bez ochranné matrice, ve své tzv. planktonické formě. Bakterie v biofilmu vykazují změnu vlastností oproti své planktonické formě (přestože se jedná původně o stejný rod, druh a kmen). Důležitou změnou vlastností je zvýšená odolnost biofilmových mikroorganismů vůči působení vnějších faktorů (změna pH nebo působení trávicích enzymů při průchodu gastrointestinálním traktem, působení slizničních imunitních faktorů ...). Bakterie v biofilmu jsou také odolnější (vykazují větší míru rezistence) proti současně podávaným antibiotikům (ATB). Rezistence vůči ATB je u patogenních biofilmů klíčovým problémem a může vést k selhání antibiotické léčby. Zatímco **ZVÝŠENÁ ODOLNOST A ŽIVOTASCHOPNOST BIOFILMOVÝCH PROBIOTIK** je jejich klíčovou výhodou, když doporučíme pacientovi užívání probiotik při souběžné léčbě antibiotiky.

BIOFILMOVÁ PROBIOTIKA – UNIKÁTNÍ ČESKÝ PATENT



Výzkumný tým pod vedením Petra Ryšávky ze společnosti Pharmaceutical Biotechnology vyvinul **BIOFILMOVÁ PROBIOTIKA**.

Tým Petra Ryšávky spolupracuje na vývoji nových probiotik formou projektů, podpořených TA ČR, ve spolupráci s Přírodovědeckou i Lékařskou fakultou MU a s Akademií věd ČR

- ➔ Bakterie kultivované na speciálním potravinářském nosiči se začnou chovat tak, jako by se nacházely na střevní sliznici a **vytvoří biofilm už při výrobě**
- ➔ Bakterie **podávané ve formě biofilmu lépe adherují na střevní sliznici**
 - vytvoří na stěně střeva **ochrannou a stimulační vrstvu**
 - zaujmají tak pevně strategické pozice na sliznici a svou přítomností dokážou lépe **vytěšňovat nežádoucí patogeny**



Bifidobacterium lactis biofilm
Lactobacillus acidophilus biofilm



Výzkumný tým, pod vedením Petra Ryšávky, ze společnosti Pharmaceutical Biotechnology vyvinul **BIOFILMOVÁ PROBIOTIKA** a v tomto případě se jedná o **UNIKÁTNÍ ČESKÝ PATENT**. Tým Petra Ryšávky spolupracuje na vývoji nových probiotik formou projektů, podpořených TA ČR, ve spolupráci s Přírodovědeckou i Lékařskou fakultou MU a s Akademií věd ČR.

BIOFILMOVÁ PROBIOTIKA *Bifidobacterium lactis* biofilm a *Lactobacillus acidophilus* biofilm najdeme v lékárně jako unikátní probiotickou složku v doplňcích stravy **ProbioLact** společnosti Favea (obr. 1).

Streptococcus Salivarius K12 ➔ ORÁLNÍ / ORL PROBIOTIKUM

- **Patentovaný kmen** *Streptococcus Salivarius* K12
Bluestone Pharma® <https://bactoblis.com>
- **Modelové probiotikum s prokázaným účinkem při prevenci a léčbě ORL infekcí**
- *Streptococcus Salivarius* K12 je **orální probiotikum (původem z dutiny ústní)**
- **Potvrzena účinnost proti patogenům ORL infekcí** (faryngitis, tonsilitis, otitis media) ¹⁻³⁰
- Klinicky testováno zejména **pro děti** (méně pro dospělé)

19. Pilot study to explore the **prophylactic efficacy** of oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing **recurrent pharyngo-tonsillar episodes** in pediatric patients *Giu-lia Marini et al., Int J Gen Med.* 2019

30. Investigation of *Streptococcus salivarius* mediated **inhibition of pneumococcal adherence** to pharyngeal epithelial cells *Jayne Manning et al., BMC Microbiol.* 2016



REKURENTNÍ BOLESTI
KRKU A TONSILITIDY

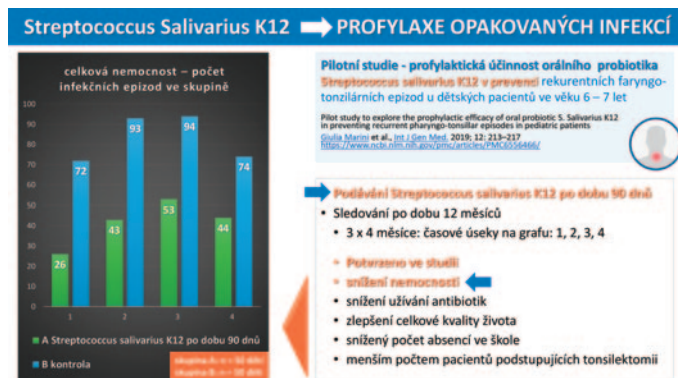
AKUTNÍ INFEKCE
STŘEDNÍHO UCHA

V případě **PATENTOVANÝCH BIOFILMOVÝCH PROBIOTIK** je podstatou patentu technologie tvorby probiotického biofilmu ještě před aplikací probiotika, tj. už v procesu výroby.

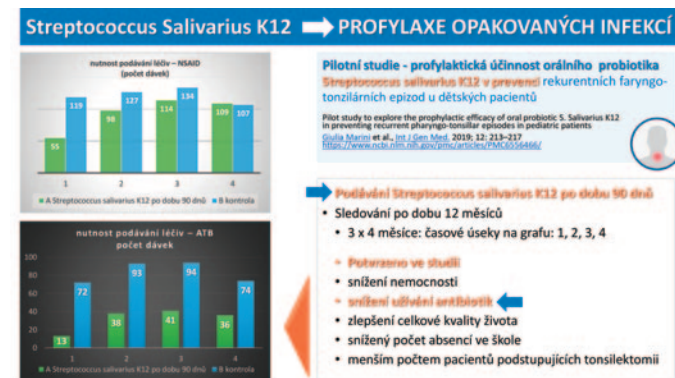
V další části tohoto odborného sdělení si ještě připomeneme některé zajímavé **PATENTOVANÉ PROBIOTICKÉ KMENY** a jejich klinicky potvrzenou účinnost v profylaxi a léčbě konkrétních onemocnění.

- Wang Y, Li X, Ge T, et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* (Baltimore). 2016;95:e4509.
- Gasbarrini G, Bonvicini F, Gramenzi A. Probiotics History. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50 Suppl 2, Proceedings from the 8th Probiotics, Prebiotics & New Foods for Microbiota and Human Health meeting held in Rome, Italy on September 13-15, 2015:S116-S119.
- Lu M, Xuan S, Wang Z. Oral microbiota: A new view of body health. *Food Sci Hum Wellness*. 2019;8:8-15.
- Burton JP, Wescombe PA, Cadieux PA, Tagg JR. Beneficial microbes for the oral cavity: time to harness the oral streptococci? *Benef Microbes*. 2011;2:93-101.
- Wescombe PA, Heng NC, Burton JP, Chilcott CN, Tagg JR. Streptococcal bacteriocins and the case for *Streptococcus salivarius* as model oral probiotics. *Future Microbiol*. 2009;4:819-35.
- Burton JP, Wescombe PA, Moore CJ, Chilcott CN, Tagg JR. Safety assessment of the oral cavity probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72:3050-3.
- Burton JP, Chilcott CN, Wescombe PA, Tagg JR. Extended safety data for the oral cavity probiotic *Streptococcus salivarius* K12. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2010;2:135-44.
- Hols, P et al. Mobilization of microbiota commensals and their bacteriocins for therapeutics. *Trends Microbiol*. 2019;27:690-702.
- Wescombe PA, Upton M, Dierksen KP, Ragland NL, Sivabalan S, Wirawan RE, Inglis MA, Moore CJ, Walker GV, Chilcott CN, Jenkinson HF, Tagg JR. Production of the lantibiotic salivaricin A and its variants by oral streptococci and use of a specific induction assay to detect their presence in human saliva. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72:1459-66.
- Di Pierro F, Colombo M, Giuliani MG, Danza ML, Basile I, Bollani T, Conti AM, Zanvit A, Rottoli AS. Effect of administration of *Streptococcus salivarius* K12 on the occurrence of streptococcal pharyngo-tonsillitis, scarlet fever and acute otitis media in 3 years old children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20:4601-6.
- Egan K, Ross RP, Hill C. Bacteriocins: antibiotics in the age of the microbiome. *Emerg Top Life Sci*. 2017;1:55-63.
- Di Pierro F, Donato G, Fomia F, Adami T, Careddu D, Cassandro C, Albera R. Preliminary pediatric clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* and recurrent acute otitis media. *Int J Gen Med*. 2012;5:991-7.
- Di Pierro F, Colombo M, Zanvit A, Rizzo P, Rottoli AS. Use of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. *Drug Healthc Patient Saf*. 2014;6:15-20.
- Cosseau C, Devine DA, Dullaghan E, Gardy JL, Chikamara A, Gellatly S, Lorraine LY, Pistolic J, Falsafi R, Tagg J, Hancock RE. The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. *Infect Immun*. 2008;76:4163-75.
- Horz HP, Meinelt A, Houben B, Conrads G. Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol*. 2007;22:126-30.
- Di Pierro F, Rizzo P, Poggi E, Timitilli A, Bolloli S, Bruno M, Caneva E, Campus R, Giannattasio A. Use of *Streptococcus salivarius* K12 to reduce the incidence of pharyngo-tonsillitis and acute otitis media in children: a retrospective analysis in not-recurrent pediatric subjects. *Minerva Pediatr*. 2018;70:240-5.
- Di Pierro F, Adami T, Rapacioli G, Giardini N, Streibberger C. Clinical evaluation of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by *Streptococcus pyogenes* in adults. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13:339-43.
- Gregori G, Righi O, Rizzo P, Boiardi G, Demuru G, Ferzetti A, Galli A, Ghisoni M, Lenzi S, Marengi C, Mura C, Sacchetti R, Suzanni L. Reduction of group A beta-haemolytic streptococcus pharyngo-tonsillar infections associated with use of the oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12: a retrospective observational study. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:87-92.
- Martini G, Stria E, Panatta MC, De Vincentis GC. Pilot study to explore the prophylactic efficacy of oral probiotic *Streptococcus salivarius* K12 in preventing recurrent pharyngo-tonsillar episodes in pediatric patients. *Int J Gen Med*. 2019;12:213-7.
- Di Pierro F, Colombo M, Zanvit A, Rottoli AS. Positive clinical outcomes derived from using *Streptococcus salivarius* K12 to prevent streptococcal pharyngo-tonsillitis in children: a pilot investigation. *Drug Healthc Patient Saf*. 2016;8:77-81.
- Chilcott C, Crowley L, Kulkarni V, Jack RW, McLellan AD, Tagg J. Elevated levels of interferon gamma in human saliva following ingestion of *Streptococcus salivarius* K12. *Prezentováno na: Joint New Zealand and Australian Microbiological Societies Annual Meeting*. Dunedin, New Zealand, 22-25. 11. 2005.
- Ilchenko SI, Fialkovska AA, Ivanov SG. The effectiveness application of the respiratory probiotic *Streptococcus salivarius* K12 for the correction of dysbiotic oral cavity disorders in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Clinical Immunology Allergy Infectology* 2019;3(116):30-32.
- Ilchenko SI, Fialkovska AA, Mozheiko TV. Prevention of recurrent respiratory diseases in children with microaspiration syndrome. *Pediatrics Eastern Europe* 2019;7:558-565.
- Ilchenko SI, Fialkovska AA, Mozheiko TV. Modern possibilities of correcting dysbiotic disorders of the mucous membranes of the upper respiratory tract in infants. *Clinical Pediatrics. Eastern Europe* 2019;7(4):558-565.
- Kryuchko TO, Tkachenko OY. Possibilities of using lantibiotics in the prevention of recurrent upper respiratory tract infections in children. *Clinical Pediatrics* 2017;12:27-32.
- Gavrilenko Yu V. Current benefits of lantibiotics use in prevention of recurrent pharyngeal infections in children. *Clinical Pediatrics* 2018;8:82-94.
- Marushko TV, Hladielova NP, Onufriiv O Ye. Clinico-immunological efficacy of *Streptococcus salivarius* K12 in the prevention of exacerbations and treatment of chronic tonsillitis in children. *Clinical Pediatrics* 2018;13(8):82-88.
- Ilchenko S.I., Fialkovskaya A.A.I., Ivanov S.G. The efficiency of respiratory probiotic *Streptococcus salivarius* K12 use in children with recurrent tonsillitis. *Actual Infectology* 2020. 8(2): 35-39.
- Power DA, Burton JP, Chilcott CN, Dawes PJ, Tagg JR. Preliminary investigations of the colonisation of upper respiratory tract tissues. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:1261-3.
- Investigation of *Streptococcus salivarius* mediated inhibition of pneumococcal adherence to pharyngeal epithelial cells. *Isaac Manning et al. BMC Microbiol*. 2016; 16: 221

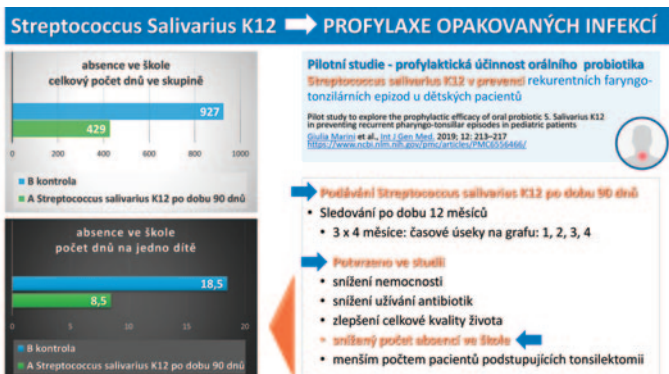
Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5



1. *Streptococcus salivarius* K12 – ORÁLNÍ PROBIOTIKUM: ORL INFEKCE

Streptococcus salivarius K12 je orální probiotický kmen původem z dutiny ústní, tj. z orální mikrobioty. Jedná se o probiotický kmen s prokázaným účinkem při profylaxi a léčbě ORL infekcí (faryngitis, tonsilitis, otitis media). Je nazýván modelovým orálním probiotikem pro infekce uší, nosu a krku. Jeho účinnost je prokázána desítkami klinických studií zejména u dětí, ale i u dospělých.

Profylaktickou účinnost orálního probiotika *Streptococcus salivarius* K12 u rekurentních faryngo-tonzilárních epizod u dětských pacientů ve věku 6–7 let prokázala pilotní studie,¹⁰⁾ jejíž výsledky vidíme na obrázku 3, 4, 5. Děti ve věku 6 - 7 let nastupující do první třídy. Změna kolektivu, předávání bakterií, opakované infekce dýchacích cest ... už zase antibiotika ... noční můra všech rodičů. V tomto případě můžeme doporučit právě profylaktické užívání probiotika ***Streptococcus salivarius* K12**.

Co můžeme, na základě výsledků klinických studií, slíbit rodičům takto opakovaně nemocných dětí?

„Děti nebývají tak často nemocné a nemusí tak často užívat antibiotika“.

„Děti nemívají tolik absencí ve škole“.

Lactobacillus Paracasei LP-33 ➡ ALERGICKÁ RÝMA

- **Patentovaný kmen *Lactobacillus Paracasei* LP-33** (LP-33/GMNL-32 & GMNL-133)
Bluestone Pharma® <https://bluestone-pharma.com/allergic-rhinitis>
- **Nejúčinnější dostupné probiotikum s prokázaným účinkem při léčbě alergické rýmy**
- **Účinek prokázán: randomizované klinické studie**
- Potvrzena signifikantní **redukce klinických příznaků** u celoroční i sezónní alergické rýmy
- Klinicky testováno **pro děti i pro dospělé**

1. Peng et al., *Pediatr Allergy Immunol* (2005)
2. Wang et al., *Pediatr Allergy Immunol* (2004)
3. Costa et al., *Eur J Clin Nutr* (2014)
4. Ahmed et al., *Pak J Med Sci* (2019)
5. Aryan et al., *Int Rev Immunol* (2017)
6. Hsu et al. *US 6,994,848 B2* (2006)



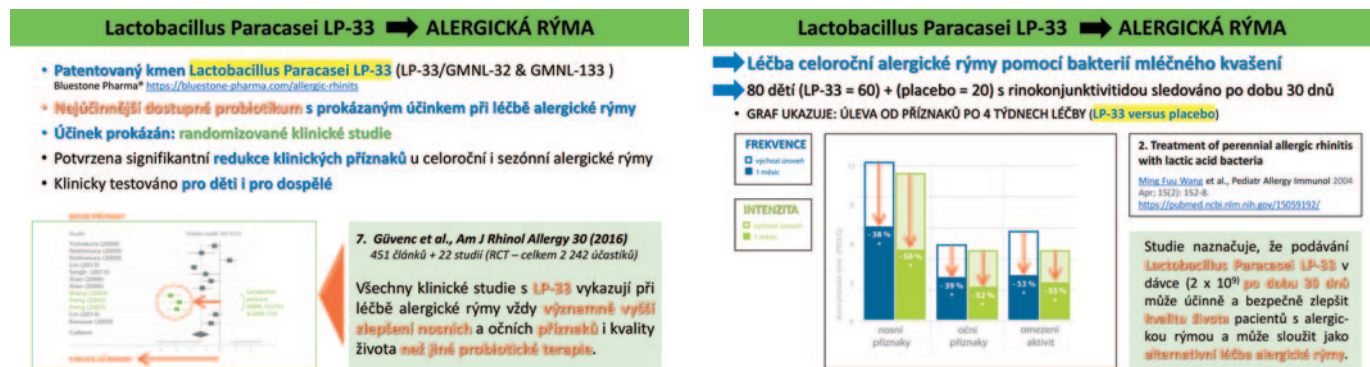
Lactobacillus Paracasei LP-33 ➡ ALERGICKÁ RÝMA

- **Patentovaný kmen *Lactobacillus Paracasei* LP-33** (LP-33/GMNL-32 & GMNL-133)
Bluestone Pharma® <https://bluestone-pharma.com/allergic-rhinitis>
- **Nejúčinnější dostupné probiotikum s prokázaným účinkem při léčbě alergické rýmy**
- **Účinek prokázán: randomizované klinické studie**
- Potvrzena signifikantní **redukce klinických příznaků** u celoroční i sezónní alergické rýmy
- Klinicky testováno **pro děti i pro dospělé**

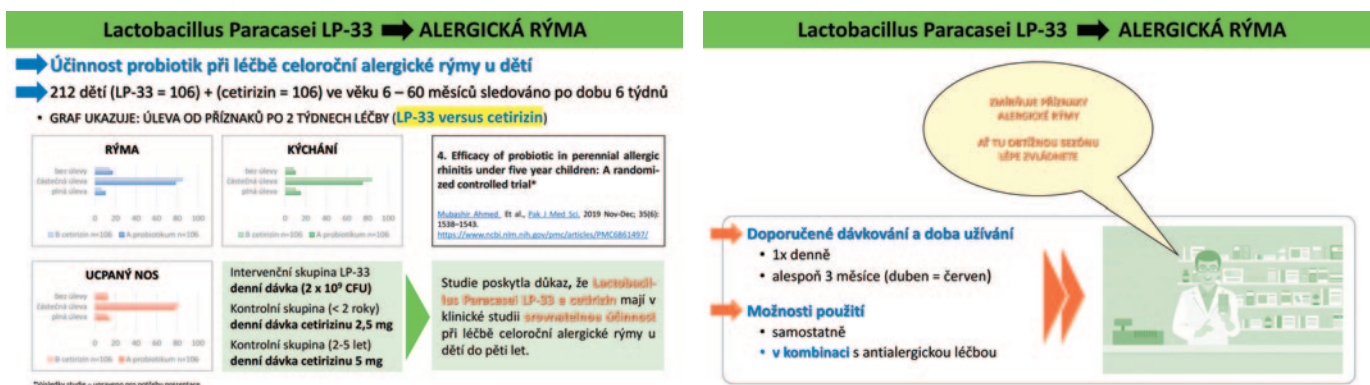
1. Peng et al., *Pediatr Allergy Immunol* (2005)
2. Wang et al., *Pediatr Allergy Immunol* (2004)
3. Costa et al., *Eur J Clin Nutr* (2014)
4. Ahmed et al., *Pak J Med Sci* (2019)
5. Aryan et al., *Int Rev Immunol* (2017)
6. Hsu et al. *US 6,994,848 B2* (2006)

7. Güvenc et al., *Am J Rhinol Allergy* 30 (2016)
451 článků + 22 studií (RCT – celkem 2 242 účastníků)

Všechny klinické studie s **LP-33** vykazují při léčbě alergické rýmy vždy **významně vyšší zlepšení** nosních a očních příznaků i kvality života **než jiné probiotické terapie**.



Obr. 8



2. Lactobacillus paracasei LP-33: ALERGICKÁ RÝMA

Lactobacillus paracasei LP-33 je nejučinnější dostupné probiotikum s prokázaným účinkem při léčbě sezónní i celoroční alergické rýmy. Klinické studie potvrzují, u dětí i u dospělých, signifikantní redukci nosních a očních příznaků včetně zlepšení kvality života.

Výsledky klinických studií (451 článků + 22 studií – celkem 2 242 účastníků, obr. 6) ¹¹⁾ potvrzují, že **Lactobacillus paracasei LP-33** vykazuje při léčbě alergické rýmy vždy **významnější míru zlepšení** nosních a očních příznaků i kvality života **než jiné probiotické terapie**.

Výsledky jiné klinické studie (obr. 7) ¹²⁾ potvrzují, že podávání probiotika **Lactobacillus paracasei LP-33** může účinně a bezpečně zmírnit nosní i oční příznaky a zlepšit kvalitu života dětských pacientů s alergickou rýmou a může sloužit jako **alternativní léčba alergické rýmy**.

Srovnávací klinická studie (obr. 8) ¹³⁾ poskytla důkaz, že **Lactobacillus Paracasei LP-33** a **cetirizin** mají v této klinické studii **srovnatelnou účinnost** při léčbě celoroční alergické rýmy u dětí do pěti let.

Při léčbě alergické rýmy, ke zmírnění nosních i očních příznaků, můžeme dětským i dospělým pacientům doporučit podávání probiotika **Lactobacillus Paracasei LP-33** buďto samostatně nebo v synergické kombinaci se zavedenou antialergickou léčbou.

Co můžeme, na základě výsledků klinických studií, pacientům v tomto případě slíbit?

**„Přináší úlevu od alergických obtíží. Zmírňuje nosní i oční příznaky.
Ať tu nepříjemnou sezónu co nejlépe zvládnete.“**

Lactobacillus Paracasei GMNL-133 ➡ ATOPICKÁ DERMATITIDA

- Patentovaný kmen **Lactobacillus Paracasei GMNL-133** (GMNL-133 & GMNL-32)
Bluestone Pharma® <https://bluestone-pharma.com/atopic-dermatitis>
- Nejúčinnější dostupné probiotikum s prokázaným účinkem při léčbě AD u dětí
- Účinek prokázán: randomizované klinické studie
- Potvrzena signifikantní **redukce klinických příznaků AD u dětí až o 50%**
 - **svědění**, zarudnutí, otok
 - **nespavost**, emoční zátěž

1. Wang & Wang, Clin Exp Allergy (2015)
2. Costa et al., Eur J Clin Nutr (2014)
3. Peng et al., Pediatr Allergy Immunol (2005)
4. Wang et al., Pediatr Allergy Immunol (2004)
5. Mutgi & Koo, Pediatr Dermatol (2013)
6. Lu et al., EP 2,581,461B1 (2011)



Lactobacillus Paracasei GMNL-133 ➡ ATOPICKÁ DERMATITIDA

- Patentovaný kmen **Lactobacillus Paracasei GMNL-133** (GMNL-133 & GMNL-32)
Bluestone Pharma® <https://bluestone-pharma.com/atopic-dermatitis>
- Nejúčinnější dostupné probiotikum s prokázaným účinkem při léčbě AD u dětí
- Účinek prokázán: randomizované klinické studie
- Potvrzena signifikantní **redukce klinických příznaků AD u dětí až o 50%**
 - **svědění**, zarudnutí, otok
 - **nespavost**, emoční zátěž

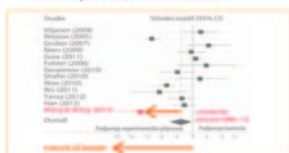
1. Wang & Wang, Clin Exp Allergy (2015)
2. Costa et al., Eur J Clin Nutr (2014)
3. Peng et al., Pediatr Allergy Immunol (2005)
4. Wang et al., Pediatr Allergy Immunol (2004)
5. Mutgi & Koo, Pediatr Dermatol (2013)
6. Lu et al., EP 2,581,461B1 (2011)

- 7. Huang et al. (2017) Front Cell Infect Microbiol 7:392**
13 studií (RCT – děti do 18 let s atopickou dermatitidou)
- **Lactobacillus paracasei GMNL-133** byl publikován jako **nejefektivnější** probiotická léčba AD
 - **Lactobacillus paracasei GMNL-133** byl **4 x účinnější** než v průměru všechna testovaná probiotika
 - Lactobacillus rhamnosus GG a Lactobacillus plantarum nevykazovaly žádné významné účinky

Obr. 9

Lactobacillus Paracasei GMNL-133 ➡ ATOPICKÁ DERMATITIDA

- Patentovaný kmen **Lactobacillus Paracasei GMNL-133** (GMNL-133 & GMNL-32)
Bluestone Pharma® <https://bluestone-pharma.com/atopic-dermatitis>
- Nejúčinnější dostupné probiotikum s prokázaným účinkem při léčbě AD u dětí
- Účinek prokázán: randomizované klinické studie
- Potvrzena signifikantní **redukce klinických příznaků AD u dětí až o 50%**
 - **svědění**, zarudnutí, otok
 - **nespavost**, emoční zátěž

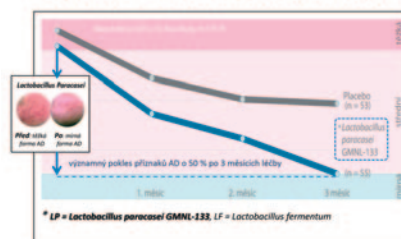


- 7. Huang et al. (2017) Front Cell Infect Microbiol 7:392**
13 studií (RCT – děti do 18 let s atopickou dermatitidou)
- **Lactobacillus paracasei GMNL-133** byl publikován jako **nejefektivnější** probiotická léčba AD
 - **Lactobacillus paracasei GMNL-133** byl **4 x účinnější** než v průměru všechna testovaná probiotika
 - Lactobacillus rhamnosus GG a Lactobacillus plantarum nevykazovaly žádné významné účinky

Obr. 10

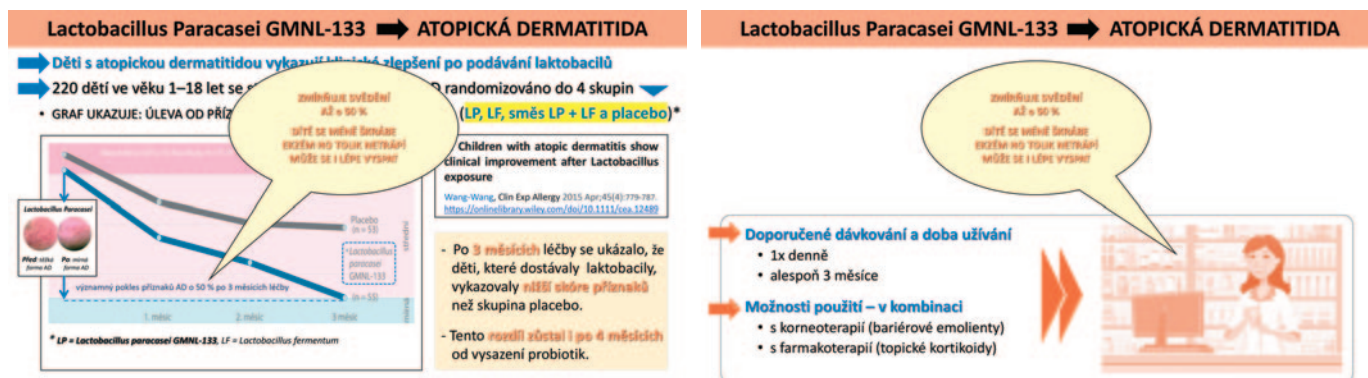
Lactobacillus Paracasei GMNL-133 ➡ ATOPICKÁ DERMATITIDA

- ➡ Děti s atopickou dermatitidou vykazují klinické zlepšení po podávání laktobacilů
- ➡ 220 dětí ve věku 1–18 let se středně těžkou až těžkou AD randomizováno do 4 skupin
- GRAF UKAZUJE: ÚLEVA OD PŘÍZNAKŮ AD PO 3 MĚSÍCÍCH LÉČBY (LP, LF, směs LP + LF a placebo)*



1. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after Lactobacillus exposure
Wang-Wang, Clin Exp Allergy 2015; 45(4): 779-787.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.12489>

- Po **3 měsících** léčby se ukázalo, že děti, které dostávaly laktobacily, vykazovaly **níže stóre příznaků** než skupina placebo.
- Tento rozdíl **zůstal i po 4 měsících** od vysazení probiotik.



3. *Lactobacillus paracasei* GMNL-133: ATOPICKÁ DERMATITIDA U DĚTÍ

Nepříjemným příznakem atopické dermatitidy (AD), a to zejména u dětí, bývá úporné svědění kůže. Kůže svědí, dítě se škrábe, je neklidné, v noci nespí ... trápí se dítě i jeho rodiče.

***Lactobacillus paracasei* GMNL-133** je **nejúčinnější dostupné probiotikum** s prokázaným účinkem **při léčbě atopické dermatitidy (AD) u dětí**. Klinické studie potvrzují signifikantní redukci příznaků AD (svědění, zarudnutí, otok, emoční stres, nespavost).

Výsledky klinických studií (13 studií – děti do 18 let s atopickou dermatitidou, obr. 9)¹⁴⁾ potvrzují, že ***Lactobacillus paracasei* GMNL-133** se ukázal jako **4 x účinnější** než v průměru všechna ostatní současně testovaná probiotika. Výsledky jiné klinické studie (obr. 10)¹⁵⁾ potvrzují, že podávání probiotika ***Lactobacillus paracasei* GMNL-133** **signifikantně zmírňuje klinické příznaky AD u dětí až o 50 %**.

Při léčbě AD můžeme dětským pacientům doporučit podávání probiotika ***Lactobacillus Paracasei* GMNL-133**. A to vždy v kombinaci s tzv. korneoterapií (promazávání pokožky vhodnými emolienty, nejlépe tzv. bariérovými krémy), případně i v kombinaci s předepsanou farmakoterapií lokálními kortikosteroidy nebo topickými imuno-modulátory.

Co můžeme, na základě výsledků klinických studií, slíbit dětským pacientům nebo jejich rodičům?

„Zmírňuje svědění až o 50%. Dítě se méně škrábe a ekzém ho tolik netrápí.

Dítě se zklidní a může se i lépe vyspat.“

Poslední tři jmenovaná probiotika^{16), 17), 18)} patří mezi probiotické kmeny s klinicky prokázaným účinkem v konkrétních diagnózách. Jednotlivé probiotické kmeny se při podávání v konkrétních diagnózách liší svým rozdílným mechanismem působení.

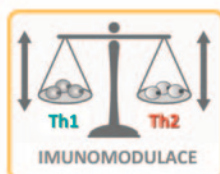
***Streptococcus salivarius* K12** působí přímo na sliznici proti patogenům, které způsobují infekce v oblasti ORL. Proto je podáván přímo na sliznici ve formě pastilek. Jakožto streptokok není rezistentní vůči běžně užívaným antibiotikům, proto se nepodává při současné antibiotické léčbě.

***Streptococcus salivarius* K12** působí proti patogenům už svou přítomností v oblasti ORL, když soupeří s patogeny o strategická místa na sliznici. Kromě toho produkuje **antibakteriální peptidy** (bakteriociny) Salivaricin A2 a Salivaricin B. Zajišťuje tímto mechanismem ochranu sliznice proti patogenům a proti zánětu.

Mechanismus působení kmenů ***Lactobacillus paracasei* LP-33 a GMNL-133** je zcela odlišný. Předpokládáme, že tato probiotika po perorálním podání osídlí střevo a odtud uplatňují svůj imunomodulační potenciál tak, že **pomáhají u alergiků/atopiků vyrovnat imunitní odpověď** (obr. 11) **od Th2 (alergie) směrem k Th1 (tolerance)**.

Obr. 11

PROBIOTIKA a IMUNOMODULACE Th2 → Th1

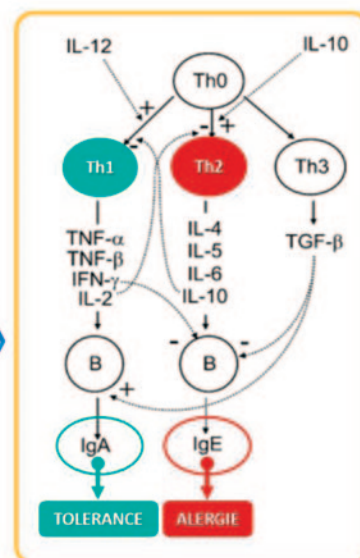


- **T-lymfocyty** jsou buňky imunitního systému, které se účastní specifické imunitní odpovědi.
- **Th1 a Th2** jsou T-helpers/pomocné lymfocyty.

PROBIOTIKA ovlivňují imunitní odpověď vyrovnaním distribuce T-helperů (primárně Th1 a Th2) a exprese cytokinů a chemokinů.

To vše vede k **OBNOVENÍ ROVNOVÁHY** mezi dvěma (Th1 a Th2) imunitními obrannými procesy.

Vývoj „**alergické**“ (Th2) nebo „**tolerantní**“ (Th1) imunitní odpovědi. IL-12 stimuluje posun směrem k Th1. IL-10 stimuluje posun směrem k Th2. Buňky Th3 prostřednictvím produkce růstového faktoru-β (TGF-β) dále podporují trend směrem k toleranci. Imunoglobulin **IgA** přispívá k eliminaci alergií, zatímco **IgE** může aktivovat žírné buňky a způsobit alergické příznaky.



<https://ifmv.cz/th1-th2-a-imunita/>; Probiotal Cell Fragments (PCFs) as “Novel Nutraceutical Ingredients” (scirp.org)

Závěr

Z uvedených příkladů je zřejmé, že „není probiotikum jako probiotikum“. Každé doporučení **konkrétního probiotika pro konkrétního pacienta** bychom měli racionálně zvážit a při výběru a výdeji probiotik bychom měli uplatňovat přístup EBM (medicína založená na důkazech).

Když podáváme probiotika za účelem **obnovení, doplnění a udržování rovnováhy střevní mikrobioty**, vybíráme zpravidla **živá probiotika**. Při výběru probiotik klademe důraz na jejich stabilitu při průchodu trávicím traktem, zohledníme jejich schopnost osídlit gastrointestinální trakt (dočasně nebo trvale) a zohledníme i jejich schopnost vytvořit na sliznici **probiotický biofilm**.

Když doporučíme probiotikum za účelem **profylaxe nebo léčby konkrétního onemocnění**, pak musíme vybírat konkrétní, nejlépe patentovaný, probiotický kmen, který má očekávaný účinek potvrzený validními klinickými studiemi.

PharmDr. Jana Matušková



V případě zájmu o vzorky našich produktů nás kontaktujte:

info@faveaplus.cz

objednavky@faveaplus.cz

tel.: 778 733 358

www.faveaplus.cz

www.facebook.cz/faveaplus.cz

favea