

Volně prodejné přípravky podporující imunitu

Markéta Peřinová

Lékárna Aspasia, Milevsko

Následující článek se zabývá volně prodejnými přípravky na podporu imunity používanými zejména k prevenci vzniku respiračních onemocnění. Mezi nejčastěji používané patří přípravky s obsahem echinacey nebo hlívy ústříčné a beta-glukanů. K často diskutovaným otázkám patří význam vitaminu C a probiotik v prevenci respiračních onemocnění. Současný trh nabízí pouze malé množství registrovaných léčivých přípravků a velké množství doplňků stravy na podporu imunity. Úkolem lékárníka je výběr vhodného přípravku se zvláštním zřetelem zejména u těhotných a kojících žen.

Klíčová slova: imunostimulancia, respirační onemocnění, echinacea, beta-glukany, kyselina askorbová, zinek, probiotika.

Over-the-counter immunostimulants

This article deals with over-the-counter immunostimulants used for prevention of respiratory diseases. The most used immunostimulants are products containing echinacea, oyster mushroom and beta-glucans. Importance of an ascorbic acid and probiotics in the prevention of respiratory infection is often discussed question. Current market offers only few immunostimulant drugs and a lot of immunostimulant food supplements. The role of a pharmacist is to select an appropriate product with special regard to pregnant and breast-feeding women.

Key words: immunostimulants, respiratory tract infection, echinacea, beta-glucans, ascorbic acid, zinc, probiotics.

Úvod

Jedním z nejčastějších důvodů, proč přichází pacient do lékárny pro přípravky na podporu imunity, je prevence respiračních onemocnění, méně často pak pomocná léčba respiračních onemocnění. K nejčastějším příčinám respiračních onemocnění se řadí mírnější virové infekce, jako jsou rinitidy, sinusitidy, záněty středního ucha nebo tonzilofaryngitidy, mezi jejichž příznaky patří rýma, bolesti v krku, bolesti hlavy, zvýšená teplota nebo kašel, jejichž průběh je obvykle nekomplikovaný. Nežádá pacient přichází také s problémem opakující se vaginální nebo močové infekce. Léčba většiny těchto onemocnění je pouze symptomatická, přípravky na podporu imunity se tak mohou stát účinnou metodou zkrácení doby léčby.

Současný trh nabízí pouze malé množství volně prodejných léčivých přípravků na podporu imunity a velké množství doplňků stravy. Mezi imunostimulancia patří např. echinacea,

beta-glukany, zinek nebo laktobacily a další, jejichž úkolem je podpora zejména nespecifické imunity.

Opatrnosti je na místě u pacientů užívajících imunosupresiva nebo u některých hematologických, imunodeficientních a autoimunitních onemocnění, kdy se současné užívání imunostimulancií nedoporučuje.

Echinacea sp.

Užívanými druhy jsou *Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea* nebo *Echinacea pallidae* z čeledi Asteraceae. Drogu tvoří usušený kořen, oddenek nebo nať. Účinnými látkami jsou deriváty kyseliny kávové (kyselina kaftarová, cichorová), polysacharidy, glykoproteiny a alkylamidy. Vodné extrakty obsahují hydrofilní sloučeniny – polysacharidy a glykoproteiny, ethanolické extrakty obsahují vyšší hladinu alkylamidů a fenolických sloučenin. Polysacharidy, glykoproteiny a kyselina cichorová jsou zodpovědné zejména za

imunostimulační účinek, alkylamidy a ketony vykazují protizánětlivý účinek (1). Echinacea podporuje fagocytózu makrofágů, aktivitu NK buněk, má antivirový účinek. Pacienti užívající echinaceu během onemocnění horních cest dýchacích vykazují menší spotřebu analgetik (2, 3). Užívání prokazatelně snižuje riziko vzniku respiračních virových infekcí a jejich komplikací (4). Echinacea navíc vykazuje se šťávou z plodů *Sambucus nigra* synergický efekt na inhibici replikace viru chřipky, a to prostřednictvím inhibice aktivity hemagglutininu a neuraminidázy (5).

Echinacea má dobrý bezpečnostní profil. Nežádoucí účinky jsou obvykle mírné. I když některé zdroje uvádí za nevhodné užívání po dobu delší než 8 týdnů pro riziko hepatotoxicity, studie zkoumající užívání lihového extraktu po dobu 4–6 měsíců neprokázaly zdravotní riziko, z toho důvodu ji lze doporučit k dlouhodobému užívání (3, 6). Sporné jsou kontraindikace u autoimunitních onemocnění, protože lihové extrakty obsa-

hují protizánětlivě působící alkylamidy, které by mohly vykazovat spíše pozitivní efekt u těchto onemocnění (6). Opatrnosti je třeba při současném užívání hepatotoxických léčiv, dále je nutné pamatovat i na možné alergické reakce.

Výsledky klinických studií naznačují, že užívání echinacey v těhotenství nezpůsobuje vznik malformací plodu nebo jiné nežádoucí účinky na těhotenství. Přesto se v důsledku chybějícího většího množství klinických dat užívání během těhotenství nedoporučuje (7, 8). Bylinné tinktury navíc obsahují poměrně vysoké procento alkoholu, který rovněž není v těhotenství vhodný.

Přípravky jsou k dostání v podobě tinktury, tablet nebo sušené drogy k přípravě nálevu. Výrobci používají navíc různé extrakční metody a z těchto důvodů je obtížné jednotlivé přípravky srovnávat. Jediným u nás dostupným léčivým přípravkem s obsahem echinacey je přípravek Immunol. Přehled přípravků uvádí tabulka 1.

Beta-glukany

Beta-D-glukany jsou složky buněčné stěny hub. Jsou tvořeny zejména β (1, 3) a dále β (1, 6) spojenými glukózovými jednotkami. Aktivují nespecifickou imunitu aktivací fagocytů, makrofágů, NK buněk a neutrofilů a ovlivňují rovněž specifickou imunitu. Kromě jejich imunostimulačního účinku jsou známy také účinky protinádorové, antioxidační, antidiabetické, anti-hypertenzivní nebo účinek na snížení hladiny cholesterolu. Mechanismus imunostimulačního účinku je založen na fagocytóze beta-glukanů makrofágy ve střevě. Makrofágy přenášejí beta-glukany v endosomech do sleziny, kostní dřeně a lymfatických uzlin, kde jsou tyto látky štěpeny

na menší fragmenty, které následně stimulují činnost granulocytů (9).

Účinek jednotlivých beta-glukanů se různí a je dán jejich chemickou strukturou. Nejdůležitější je vliv molekulární hmotnosti, stupně větvení a rozpustnosti (rozpustné beta-glukany mají silnější imunostimulační účinek). Nejúčinnější jsou právě řetězce spojené β (1, 3) glykosidickou vazbou s postranními řetězci vázanými β (1, 6) glykosidickou vazbou.

Jako významný zdroj těchto látek se užívá hlíva ústříčná (*Pleurotus ostreatus*) s obsahem beta-glukanu pleuranu, houževnatec jedlý neboli shiitake (*Lentinula edodes*) s obsahem lentianu a trstnatec lupenitý neboli maitake (*Grifola frondosa*) s obsahem grifolanu, popř. klanolístka obecná (*Schizophyllum commune*) s obsahem schizophyllanu. Beta-glukany obsahují také kvasinky (*Saccharomyces cerevisiae*) a obilná zrna – nejvíce ječmen a oves. Vlákna cereálií obsahuje glukózové jednotky spojené β (1, 4) a β (1, 3) glykosidickou vazbou (10). Polysacharidy hub nebo obilných zrn fungují také jako prebiotika a podporují růst probiotických bakterií, jako je např. sp. *Lactobacillus* nebo sp. *Bifidobacterium*.

Doporučená denní dávka beta-glukanu pro dospělé je 100–300 mg, pro děti 10 mg/5 kg. Beta-glukany získané z kvasinek jsou levnější, mají lépe definovatelné zdroje a větší biologickou aktivitu. U beta-glukanů však nezáleží ani tolik na původu, jako spíše na dostatečné denní dávce a na chemické čistotě. Za kvalitní se považuje beta-glukan čistoty 70 % a výše (11). Tyto látky mají dobrý bezpečnostní profil a jsou vhodné i k dlouhodobému užívání. Ve formě sirupu je navíc lze podávat i u velmi malých dětí

již od jednoho roku věku. Na českém trhu neexistuje registrovaný léčivý přípravek s obsahem beta-glukanů. Spousta výrobců doplňků stravy bohužel často neuvádí obsah beta-glukanů v přípravku, ale pouze množství práškové houby, které nám mnoho informací neprozradí (tabulka 2).

Kyselina askorbová a zinek

Kyselina askorbová neboli vitamin C je ve vodě rozpustný vitamin, jehož bohatým zdrojem jsou např. šípky, rakytník, citrusy, rybíz nebo také brambory.

V živém organismu má nezastupitelné místo a podílí se na řadě důležitých metabolických reakcí, mimo jiné má významný vliv na imunitní systém. Kyselina askorbová je důležitý antioxidant a účastní se syntézy kolagenu, čímž stabilizuje epiteliální bariéry, které tvoří jednu ze složek imunitního systému. Nachází se ve vysoké koncentraci v leukocytech a během infekce dochází k její zvýšené spotřebě. Zvýšená potřeba vzniká také při stresu, nadměrné fyzické aktivitě nebo hojení ran. Ovlivňuje proliferaci T a B-lymfocytů, chrání neutrofile proti poškození kyslíkovými radikály, ovlivňuje jejich motilitu a chemotaxi, zvyšuje fagocytózní aktivitu neutrofilů a monocytů a také zvyšuje produkci interferonů (12). Doporučená denní dávka pro dospělé je 60–100 mg, terapeutická denní dávka je 200–1 000 mg denně (2, 13).

Důležitou roli v ovlivnění jak specifické, tak nespecifické imunity hraje také zinek. Zinek rovněž ovlivňuje tvorbu epiteliálních bariér, i když jiným mechanismem než vitamin C, a to ovlivněním buněčné proliferace. Je nezbytný pro tvorbu kmenových buněk, proliferaci, diferen-

Tab. 1. Přehled některých přípravků s echinaceou

Název přípravku	Léková forma	LP/DS	Druh rostliny	Obvyklé dávkování	Omezení	Obsah ethanolu	Další složky
Immunol	gtt.	LP	Echinacea purpurea, extrakt z natě	2,5 ml 3x denně	pro děti od 12 let	20 %	-
GS Echinacea forte 600	tbl.	DS	Echinacea purpurea, extrakt z kořene	1 tbl. denně	pro děti od 12 let	-	vitamin C, Zn
Imunit Echinaceové kapky	gtt.	DS	Echinacea purpurea, extrakt z kořene	20 kapek 3x denně	pro děti od 3 let	35 %	Se
Aromatica Echinaceové bylinné kapky	gtt.	DS	Echinacea purpurea, extrakt z květu	20 kapek 3x denně, děti 10 kapek 3x denně	pro děti od 3 let	40 %	-
Echinacea Active Generica	orm. past.	DS	Echinacea purpurea, extrakt z kořene	1–2 tbl. denně	pro děti od 3 let	-	vitamin C, Zn, kolostrum
Dr. Theiss Echinacea forte kapky	gtt.	DS	Echinacea purpurea, extrakt z květu	25 kapek 3–4x denně, děti 3–6 let 3 kapky 1–3x denně, děti 6–12 let 5 kapek 1–2x denně,	pro děti od 3 let	22 %	-

Zkratky: LP – léčivý přípravek, DS – doplněk stravy

Tab. 2. Přehled některých přípravků s beta-glukany

Název přípravku	Léková forma	LP/DS	Zdroj beta-glukanu	Obvyklé dávkování	Omezení	Množství beta-glukanu	Další složky	Těhotné/kojící
Imunoglukan	cps., sir.	DS	Pleurotus ostreatus	1–3 cps. denně, 1–2 ml/5 kg	pro děti od 3 let	100 mg/cps, sir. 10 mg/1 ml	vitamin C	po poradě s lékařem
Imunit Hlíva ústříčná	cps.	DS	Pleurotus ostreatus	2 cps. denně	pro děti od 3 let	neuveďeno (400 mg sušené hlívy/cps.)	echinacea, rakytníkový olej, Se, chlorella	nevhodné
TC Hlíva ústříčná s rakytníkovým olejem	cps.	DS	Pleurotus ostreatus	2 cps. denně	pro děti od 3 let	118,2 mg/cps (300 mg sušené hlívy/cps.)	rakytníkový olej	vhodné
Martánci Imuno forte	tbl., sir.	DS	Saccharomyces cerevisiae	1–3 tbl. denně, 5 ml 2–3x denně	tbl. pro děti od 3 let, sir. pro děti od 1 roku	60 mg/tbl., 6 mg/5 ml	vitamin C, černý bez, šípek	neuveďeno
Beta glukan 555	tbl.	DS	Pleurotus ostreatus, Saccharomyces cerevisiae, Avena sp. (mikronizovaná forma)	1–2 tab. denně	neuveďeno	kvasničný 500 mg/tbl., z hlívy 27,5 mg/tbl., ovesný 27,5 mg/tbl.	vitamin C	neuveďeno

Zkratky: LP – léčivý přípravek, DS – doplněk stravy

Tab. 3. Přehled některých přípravků s vitaminem C a zinkem

Název přípravku	Obsažená látka	Léková forma	LP/DS	Obsah účinné látky	Obvyklé dávkování	Omezení
Celaskon	acidum ascorbicum	tbl., tbl. eff., tbl. ret.	LP	100 mg, 250 mg, 500 mg	dospělí 200–1000 mg denně, děti 3–6 let 100–200 mg denně	pro děti od 3 let
C-Vitamin 1000 Pharmavit	acidum ascorbicum	tbl. eff.	LP	1000 mg	0,5–1 tbl. denně	pro dospělé
Additiva Vitamin C	acidum ascorbicum	tbl. eff.	LP	1000 mg	1 tbl. denně	pro dospělé
Cetebe immunity plus	acidum ascorbicum, zinec	tbl. ret.	DS	300 mg/5 mg	1 tbl. denně	pro děti od 3 let
Bioaktivní Infla-Zinek PHARMA NORD	acidum ascorbicum, zinec	orm. past.	DS	15 mg/2,5 mg	dospělí 4–6 tbl. denně, děti 6–12 let 3–4 tbl. denně, děti 3–6 let 2 tbl. denně	pro děti od 3 let

Zkratky: LP – léčivý přípravek, DS – doplněk stravy

ciaci a interakci T a B-lymfocytů, dále také pro produkci protilátek B-lymfocyty a fagocytózu neutrofilů a makrofágů. Kyselina askorbová a zinek mají v imunitním systému doplňující roli (12). Doporučená denní dávka zinku pro dospělé je 10–50 mg denně. Proběhlá meta-analýza studií uvádí, že suplementace zinkem u dětí snižuje výskyt akutních respiračních onemocnění horních cest dýchacích o 15 % (14).

Profylaktické podávání vitaminu C s cílem snížení počtu a zmírnění příznaků nachlazení je stále předmětem diskuzí. Signifikantní účinek preventivního podávání více než 200 mg kyseliny askorbové byl shledán u vrcholových sportovců nebo osob se zvýšenou námahou, kdy došlo k redukci epizod nachlazení o 80 %. Byl

pozorován vliv na zkrácení doby onemocnění u dospělých o 8 %, u dětí o 14 %. (13). Přínosným se neprokázalo podávání mega-dávek (více než 1 g/den) vitaminu C během nachlazení, které nevedlo ke snížení trvání nebo příznaků nachlazení (15). Profylaktické podávání vysokých dávek vitaminu C se tak jeví jako neopodstatněné. Při běžném způsobu stravování a preventivním užívání vysokých dávek vitaminu C navíc oproti užívání nižších dávek klesá množství vstřebaného vitaminu C. Přípravky s obsahem vitaminu C a zinku uvádí tabulka 3.

Vitamin C i zinek je možné podávat v těhotenství i kojení. Doporučená denní dávka kyseliny askorbové pro těhotné je 95 mg, zinku 15 mg pro těhotné a 19 mg pro kojící ženy (16).

Probiotika

V našem střevě žijí miliardy mikroorganismů, které významným způsobem ovlivňují naše zdraví. Jedná se např. o kvasinky, bacily, *E. coli*, enterokoky, bifidobakterie a bakterie mléčného kvašení, jako jsou laktobacily, laktokoky a streptokoky. Předpokládá se, že užíváním probiotik a prebiotik může dojít k modulaci střevní mikroflóry. Mezi prebiotika patří oligosacharidy, které stimulují růst laktobacilů a bifidobakterií v tlustém střevě. Probiotika jsou živé mikrobiální potravní složky, které mění buď složení nebo metabolickou aktivitu mikroorganismů ve střevě nebo modulují imunitní reakce organismu. Probiotika jsou dostupná ve formě fermentovaných mléčných výrobků nebo je lze zakoupit jako lyofilizované preparáty v lékárně

Tab. 4. Přehled některých přípravků s obsahem probiotik

Název přípravku	Obsah	Léková forma	LP/DS	Množství MO	Obvyklé dávkování	Omezení
Lacidofil	2 mikrobiální kmeny (<i>L. helveticus</i> , <i>L. rhamnosus</i>)	cps.	LP	2×10^9 CFU/cps.	prevence: 1 cps. denně, léčba: 1–2 cps. 3x denně, kojenci, batolata: 1 cps. denně	-
Enterol	1 mikrobiální kmen (<i>Saccharomyces boulardii</i>)	cps., sáčky	LP	1×10^9 buněk/cps.	dospělí, děti od 4 let: 1–2 cps. 1–2x denně, děti do 4 let: 1–2 cps. denně	nemíchat s ledovým nebo horkým (nad 50 °C) nápojem, potravou, nedoporučuje se u těhotných, kojících
Hylak	bezzárodkový koncentrát metabolitů (<i>E. coli</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>)	sol.	LP	-	dospělí, děti od 12 let: 2 ml 3x denně, děti 1 ml 3x denně	neužívat s mlékem

Zkratky: LP – léčivý přípravek, DS – doplněk stravy, CFU – počet živých probiotických mikroorganismů (colony-forming units), MO – mikroorganismy

(tabulka 4). Mezi důležité znaky probiotik patří nepatogenita, netoxičita, schopnost přežít přechod přes horní část trávicího traktu, adherence k hlenu nebo střevnímu epitelu, schopnost dostatečně kolonizovat oblasti v GIT, prostřednictvím kompetice chránit organismus proti patogenním mikroorganizmům ve střevě, vylučování inhibičních látek, jako jsou kyseliny nebo látky podobné antibiotikům, a přispívání k výživě hostitele např. produkcí vitamínů. Ideální probiotikum by mělo vykazovat antikancerogenní působení a stimulovat imunitní systém hostitele. Ve skutečnosti však žádné probiotikum nevykazuje všechny tyto kvality (17).

Ovlivnění imunity se děje nejen přímou interakcí s imunitním systémem, ale také vlivem kompetice s patogenními mikroorganismy. Mechanismus ovlivnění imunitního systému však není příliš znám. Dochází zejména k ovlivnění produkce cytokinů nebo imunoglobulinu A. Některé typy laktobacilů (např. *L. casei*, *L. plantarum*, *L. johnsonii*, *L. fermentum* nebo *L. reuteri*) jsou schopny stimulovat různé typy dendritických buněk a ovlivňovat produkci IL-12 nebo TNF. Stimulace je však vysoce závislá na

konkrétním druhu a kmenu laktobacilů, různé kmeny interagují s imunitním systémem různým způsobem. Dendritické buňky jsou přítomny v celém GIT a hrají v imunitním systému důležitou roli zejména ve vztahu k Th lymfocytům prostřednictvím označování antigenů (18).

Studie naznačují, že užívání probiotik se s úspěchem uplatňuje zejména u dětských průjmů způsobených rotaviry, a to především kmeny laktobacilů, které snižují závažnost a zkracují průběh onemocnění (19). Jejich význam byl prokázán při snižování rizika vzniku průjmů při léčbě antibiotiky (zejména kmeny *Saccharomyces boulardii* a sp. *Lactobacillus*) nebo při snížení vzniku ekzémů u dětí po tom, co jejich matky během těhotenství a kojení užívaly probiotika (20, 21). Probiotika jsou používána u Crohnovy choroby nebo ulcerózní kolitidy v prevenci a mírnění střevního zánětu.

Výsledky v ovlivnění respiračních onemocnění však příliš příznivé nejsou. Podávání probiotik kojencům a dětem ve věku od 1 roku do 6 let neprokázalo signifikantní rozdíl v poklesu respiračních infekcí v porovnání s placebem (22, 23). Podávání laktobacilů atletům také nevedlo ke

snížení počtu respiračních onemocnění (24). Jiné studie však ukazují, že podávání probiotik kojícím matkám zvýšilo imunoprotektivní potenciál mateřského mléka (25).

Podání probiotik a prebiotik v těhotenství a kojení je považováno za bezpečné (16).

Mezi další přípravky, které můžeme pacientovi v lékárně nabídnout, patří doplňky stravy s obsahem bakteriálních lyzátů, které stimulují specifickou i nespecifickou imunitu, přípravky s nukleotidy a aminokyselinami z hovězí krve, propolis, kolostrum nebo systémová enzymoterapie.

Závěr

Přípravky na podporu imunity mohou být v rámci samoléčby vhodným doplňkem při terapii respiračních onemocnění, zejména u nemocí z nachlazení, a účinně tak zkrátit jak dobu jejich trvání, tak i průběh. Současný trh nabízí velký výběr volně prodejných imunostimulancií, nejčastěji ve formě doplňků stravy. Obezřetnosti je zejména u imunokomprimovaných pacientů, dětí mladšího věku, těhotných a kojících žen.

LITERATURA

1. Fonseca FN, et al. Echinacea purpurea (L.) Moench modulates human T-cell cytokine response. *International immunopharmacology* 2014; 19(1): 94–102.
2. Databáze léků. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Praha [cit. 2016-05-01]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
3. Jawad M, et al. Safety and efficacy profile of Echinacea purpurea to prevent common cold episodes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012; 2012.
4. Schapowal A, Klein P, Johnston, Sebastian L. Echinacea reduces the risk of recurrent respiratory tract infections and complications: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Advances in therapy* 2015; 32(3): 187–200.
5. Vimalanathan S, et al. Synergistic inhibition of Influenza replication cycle with Echinacea purpurea and Sambucus nigra. *Planta Medica* 2013; 79(13): PN115.
6. Ardjomand-Woelkart K, Bauer R. Review and assessment of medicinal safety data of orally used Echinacea preparations. *Planta medica* 2016; 82(01/02): 17–31.
7. Holst L, Havnen GC, Nordeng, Hedvig. Echinacea and elderberry – should they be used against upper respiratory tract infections during pregnancy? *Frontiers in pharmacology* 2014; 5.
8. Heitmann K, et al. Pregnancy outcomes after prenatal exposure to echinacea: the Norwegian mother and child

- cohort study. *European journal of clinical pharmacology* 2016; 1–8.
9. Végh V. Nové poznatky o oblasti beta-glukanů. *Eduka-farm* 2009; 4.
10. Chovancová A, Študrlik E. Vplyv beta-glukánov na imunitný systém človeka. *Nova Biotechnologica* 2005; 6: 105–121.
11. Zdroje betaglukanu. *Betaglukan.cz* [online]. Louisville, USA: Václav Větvíčka, 2016 [cit. 2016-05-01]. Dostupné z: <http://www.betaglukan.cz/zdroje-betaglukanu/>.
12. Maggini S, Wenzlaff S, Hornig D. Essential role of vitamin C and zinc in child immunity and health. *Journal of International Medical Research* 2010; 38.2: 386–414.
13. Douglas RM, Hemila H. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *PLoS Med* 2005; 2.6: e168.
14. Brown KH, et al. Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. *Food and nutrition bulletin* 2009; 30.1 suppl 1: S12–S40.
15. Audera C, et al. Mega-dose vitamin C in treatment of the common cold: a randomised controlled trial. *Medical journal of Australia* 2001; 175.7: 359–362.
16. Vašut K. Léčiva v těhotenství: [vliv léků a vitamínů na zdravý vývoj plodu]. Brno: Computer Press 2007; ISBN 978-80-251-1452-0.
17. Macfarlane GT, Cimmings JH. Probiotics, infection and immunity. *Current opinion in infectious diseases* 2002; 15.5: 501–506.

18. Christensen HR, Frøkiaer H, Pestka JJ. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *The Journal of Immunology* 2002; 168.1: 171–178.
19. Van Niel CW, et al. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109.4: 678–684.
20. D'Souza AL, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *Bmj* 2002; 324.7350: 1361.
21. Kalliomäki M, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2001; 357.9262: 1076–1079.
22. Hatakka K, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *Bmj* 2001; 322.7298: 1327.
23. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005; 115.1: 5–9.
24. Gleeson M, et al. Effects of a Lactobacillus salivarius probiotic intervention on infection, cold symptom duration and severity, and mucosal immunity in endurance athletes. 2012.
25. Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *Journal of allergy and clinical immunology* 2002; 109.1: 119–121.