

Kas allergiate algpõhjus võib peituda soolestikus?

Merli Špitsmeister

Biokeemia ja biotehnoloogia MSc

Allergiate esinemissagedus on viimase poole sajandi jooksul dramaatiliselt kasvanud, olles arenenud riikides kõige levinumaks krooniliseks haiguseks (Weston et al., 2005). Umbes 20-30 % Lääne riikide elanikest kannatab tänapäeval vähemalt ühe allergia vormi all (Toh et al., 2012). Allergiliste häirete puhul on naha epiteeli ja soole limaskesta barjääri funktsioon häirunud ning immuunvastused üldlevinud antigeenidele ebanormaalsed. Teaduslikult leiab aina enam tõendust, et allergiad on seotud inimese mikrobioomi koostise ja funktsiooniga. (Fujimura and Lynch, 2015). Allergiate kontrolli all hoidmine toitumise (elimineerimisdieedi) abil ei ole piisavalt efektiivne, mistõttu püütakse leida uudseid meetodeid allergiate vältimiseks ja raviks. Tänapäevaste lähenemiste abil püütakse hoida ära häireid mikrobiota arengus, tugevdada soole barjääri funktsiooni ja leevendada immuunsüsteemi ülereageerimist. (Isolauri and Salminen, 2008) Soolestiku mikrofloora manipuleerimine väikelastel, kelle immuunsüsteem on alles küpsemas, võib aidata vältida allergiate ja teiste adaptiivse immuunsuse häirumisega seotud haiguste teket (Fujimura and Lynch, 2015).

Allergiate tekkepõhjused

Immuunsüsteem vajab korrektseks küpsemiseks keskkonnast stiimuleid mikroobsete kokkupuudete näol (Johansson et al., 2011). Kuna allergiaid esineb rohkem tööstuslikes riikides ja linnainimestel, on teadlased välja käinud nn hügieeni hüpoteesi: vähenenud kontakt loodusliku keskkonnaga, väiksem lapsepõlve infektsioonide arv, väiksem liikmete arv peres, toitumine, antibiootikumide kasutamine, vaktsineerimine ja paranenud hügieen on alandanud kokkupuudet mikroobidega, mis mängivad kriitilist rolli immuunsüsteemi küpsemisel esimeste eluaastate jooksul (Weston et al., 2005, Michail et al., 2009, Hanski et al., 2012, Toh et al., 2012). Maal kasvavatel lastel on allergiliste haiguste tekkerisk kordades väiksem (Toh et al., 2012).

Allergiliste häirete puhul on T-lümfotsüütide helperrakkude vaheline tasakaal (Th1/Th2) häirunud tüüp 2 helperrakkude (Th2) ülekaalu poole. Arvatakse, et häirunud tasakaal võib olla põhjustatud ebapiisavast Th1 vastuse arengust. Th1 vastuse arengut võivad negatiivselt mõjutada moodsad hügieeninõuded, intensiivne toidu steriliseerimine ja kunsttoiduga söötmine. (Pochard et al., 2002) Mikroobidega kokkupuutumine imikueas see-eest soodustab Th1 rakkude vastust, võimaldades muutust Th1/Th2 tasakaalus (Michail, 2009).

Ka geneetiline pärilikkus on üheks võimalikuks allergia tekke põhjuseks (Johansson et al., 2011). Allergiliste vanemate lastel on vähemalt 2x kõrgem risk allergia tekkeks võrreldes mitte-allergiliste vanemate lastega (Toh et al., 2012).

Seos imiku mikrobiota ja allergia vahel

Vastsündinu soole asustamine bakterite poolt algab koheselt peale sündi ning varased koloniseerijad on bifidobakterid, laktobatsillid, kolibakterid, streptokokid ja bakteroidid. On leitud, et varane soole kolonisatsioon bifidobakterite ja laktobatsillide poolt kaitseb lapsi

allergiatega tekke eest. Rootsis läbiviidud uuringus leiti, et lapsed, kel tekkis allergia esimese 5 eluaasta jooksul, olid esimestel elukuudel märgatavalt vähem koloniseeritud laktobatsillide grupp I (*L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. paracasei*) ja *Bifidobacterium adolescentis*'e poolt. Ühe nädalasena oli 92 %-l mitte-allergiliste imikute väljaheites *B. adolescentis* ja 48 %-l laktobatsillide grupp I, kuid lastel, kel tekkis allergia esimese 5 eluaasta jooksul, olid vastavad numbrid vaid 62 % ja 8 %. (Sjögren et al., 2009)

Ka mitmetes teistes uuringutes on märgatud seost laste atoopilise dermatiidi ja madala bifidobakterite (Bjorksten, 1999, Bjorksten, 2001, Kalliomäki, 2001, Watanabe, 2003, Sepp, 2005, Mah, 2006), laktobatsillide (Bjorksten, 1999) ja bakteroidide (Bjorksten, 1999, Bjorksten, 2001) taseme ning kõrgema klostriidia (Bjorksten, 2001, Kalliomäki, 2001, Sepp, 2005) ja stafülokokkide (Bjorksten, 1999, Bjorksten, 2001, Watanabe, 2003) taseme vahel.

Soole varane kolonisatsioon on seotud humoraalse immuunsüsteemi küpsemisega. On leitud, et imikutel, kellel on kõrge bakteroidide ja bifidobakterite tase, on rohkem immunoglobuliine (IgA ja IgM) sekreteerivaid rakke (Grönlund et al., 2000) ning bifidobakterite kõrget taset varajases imikueas on seostatud kõrge sIgA tasemega 6-kuuselt (Sjögren et al., 2009). sIgA on esmaseks immuunsüsteemi kaitseliiniks võõraste antigeenide suhtes limaskestl (Grönlund et al., 2000) ning kõrge sIgA tase võib aidata vältida allergiliste sümptomite teket blokeerides allergeeni ja IgE vahelise interaktsiooni (Böttcher et al., 2002).

Normaalse mikrofloora bakterid võivad aidata muuta T helperrakkude tasakaalu T helper 2 fenotüübilt, mis domineerib vastsündinutel, T helper 1 fenotüübile imikuea kriitilisel perioodil, mil immunoloogiline mälu pole veel välja arenenud (Grönlund et al., 2000).

Millest imiku mikrobioota sõltub?

Imiku mikrobiootat mõjutavad muuhulgas sünniviis, toit ja sünnimaa, õdede-vendade arv ning endotoksiinidega kokkupuude.

Euroopas läbiviidud 606 imikut hõlmavast uuringust ilmnes, et Põhja-Euroopa imikute mikrobiootas on suurem bifidobakterite osakaal, kuid Lõuna-Euroopa imikute seedetraktis leidub rohkem bakteroide ning mikrobioota on mitmekesisem (Fallani et al., 2010).

Vaginaalselt sündinud imikutel on kõrgem bifidobakterite (Penders et al., 2006) ja bakteroidide (Fallani et al., 2010) osakaal ning madalam klostriidia ja streptokokkide osakaal (Penders et al., 2006, Fallani et al., 2010).

Rinnapiimaga toitmine soodustab bifidobakterite kolonisatsiooni sooles – peamine moodus, kuidas erinevalt kunsttoidust rinnapiim kaitseb imikut infektsioonide ja atoopiliste haiguste tekke eest (Ouweland et al., 2001). Rinnapiim sisaldab bifidobakterite liike, mis soodustavad terve mikrobioota arengut (Gueimonde et al., 2007). On leitud, et rinnaga toidetud imikute mikrobiootas domineerivad bifidobakterid, kunsttoidul olevatel imikutel aga kolibakter (Penders et al., 2006), bakteroidid, klostriidia ja laktobatsillid (Penders et al., 2006, Fallani et al., 2010).

Pereliikmete arv korreleerub bifidobakterite hulgaga imikute väljaheites (Penders et al., 2006, Sjögren et al., 2009).

Kõrgem endotoksiinide tase keskkonnas korreleerub kõrgema bifidobakterite tasemega sooles (Johnsson et al., 2011) ning bifidobakterite erinevate tüvede arv on seda suurem, mida rohkem on kokkupuudet endotoksiinidega, eriti esimese elunädala jooksul. Endotoksiine leidub Gram-negatiivsete bakterite välismembraanis ning nende tase on kõrgem lemmikloomadega kodudes ja see erineb ka riigiti. Näiteks Eesti kodudes on endotoksiinide tase kõrgem kui Rootsi kodudes. (Sjögren et al., 2009)

Koertega ja seeläbi endotoksiinidega kokkupuutumine varases imikueas vähendab lapsepõlve allergiate teket. On leitud, et koertega seotud majapidamistolmuga kokkupuutumine muudab seedetrakti mikrobiota koostist ja kaitseb hingamisteede allergeenide eest. Hiirtel läbiviidud katses leiti, et hiirte kokkupuutumine koertega seotud majapidamistolmuga kaitstes neid hingamisteede allergia eest. Kaitstud hiirtel oli märgatavalt langenud Th2-seotud hingamisteede vastus ja lima tootmine oli allareguleeritud. Lisaks leiti, et mikrobiom oli ümberstruktureeritud, sisaldades palju *Lactobacillus johnsonii*. (Fujimura et al., 2014) *L.johnsonii* võimet kaitsta hiiri atoopilise dermatiidi eest on nähtud ka teises uuringus (Inoue et al., 2007).

Kuidas probiootikumid aitavad vältida või leevendada allergiaid

Uuringud on näidanud, et probiootilised bakterid (peamiselt laktobatsillid või bifidobakterid) võivad kaitsta allergiate eest läbi erinevate mehhanismide:

- Parandades soolestiku mikrobiotaat, takistades patogeensete bakterite kasvu ja soodustades kasulike bakterite kasvu (Toh et al., 2012).
- Leevendades soole põletikku ja võimendades soole barjääri funktsiooni (Majamaa and Isolauri, 1997, Toh et al., 2012).
- Surudes alla spetsiifilise immunoglobuliin E sünteesi, mis vahendab allergilisi haigusi (Matzusaki et al., 1998, Yasui et al., 1999, Shida et al., 2002, Weston et al., 2005).
- Suurendades IFN-gamma vastust (Prescott et al., 2005). On leitud, et IFN-gamma inhibeerib sekundaarse allergilise vastuse teket hiirtel (Lack et al., 1996).
- Moduleerides Th1/Th2 tasakaalu, aidates vältida põletikuliste haiguste nagu allergiate teket (Toh et al., 2012). Probiootikumid inhibeerivad Th2 rakkudega seotud tsütokiinide tootmist (Matsuzaki et al., 1998, Pochard et al., 2002, Niers et al., 2005) ja suurendavad Th1 rakkudega seotud tsütokiinide tootmist (Matsuzaki et al., 1998, Miettinen et al., 1998, Hesse et al., 2000, Niers et al., 2005).
- Aidates lagundada enteraaliseid antigeene (Isolauri and Salminen, 2008).

- Aidates suunata immuunsüsteemi küpsemist. Probiotikumide manustamine imikutele võib aidata kaasa tüüp 1 T helperrakkude (Th1) immuunvastuste küpsemisele ja inhibeerida allergilise tüüp 2 helperrakkude (Th2) vastuste teket (Weston et al., 2005).

Kliinilised uuringud

Mitmed kliinilised uuringud on näidanud, et probiotikumide tarbimisest võib olla abi erinevate allergiliste haiguste puhul.

Toiduallergia

Hiirtel läbiviidud katsetes on leitud, et bifidobakterid ja laktobatsillid suruvad alla spetsiifiliste antikehade tootmise ja süsteemse allergilise reaktsiooni toiduallergia puhul (Shida et al., 2002, Kim et al., 2008) ning tõstavad IFN-gamma taset (Kim et al., 2008). Laktobatsillide võime tõsta IFN-gamma tootmist võib kaitsta imikuid lehmapiiimaallergia eest, kuna lehmapiiimaallergia on seotud IFN-gamma vastuse puudulikkusega (Pohjavuori et al., 2004).

Atoopiline dermatiit

Mitmed kliinilised uuringud on näidanud, et probiotikumidest on abi atoopilise dermatiidi puhul. Taanis läbiviidud topeltpime uuringus 1-13 aastaste atoopilist dermatiiti põdevate lastega ilmnis, et 56 % lastest, kes tarbisid 6 nädalat laktobatsille, kogesid ekseemi paranemist, platseebo puhul oli paranemist näha vaid 15 %-l (Rosenfeldt et al., 2003). 1-3 aastaseid atoopilise dermatiidiga lapsi hõlmavas uuringus Ukrainas viis laktobatsillide ja bifidobakterite tarbimine 8 nädalat märgatava kliinilise paranemiseni (Gerasimov et al., 2010). Austraalias läbiviidud uuringus 6-18 kuu vanustel lastel parandas laktobatsillide tarbimine 8 nädalat atoopilise dermatiidi ulatust ja tõsidust (Weston et al., 2005). Soomlaste poolt läbiviidud uuringutes on leitud, et bifidobakterite ja laktobatsillide manustamine atoopilise ekseemiga imikutele parandab naha seisukorda oluliselt (Isolauri et al., 2000). Probiotikumide tarbimine allergia riskiga rasedate, imikute ja imetavate emade poolt vähendab atoopilise dermatiidi tekke ohtu esimese 2 eluaasta jooksul (Rautava et al., 2002, Kalliomäki et al., 2003, Pelucchi et al., 2012) kuni 50 % (Kalliomäki et al., 2001).

Atoopilise dermatiidi puhul on soole limaskesta barjääri funktsioon kahjustunud, mis võib põhjustada ka erinevaid seedetrakti sümptomeid - oksendamine, kõhulahtisus, alakõhuvalu. On leitud, et laktobatsillide manustamine atoopilise dermatiidiga lastele 6 nädalat vähendab seedetrakti sümptomite esinemissagedust ja ekseemi tõsidust. (Rosenfeldt et al., 2004)

Allergiline nohu ja astma

Probiotikumid võivad leevendada ka allergilise nohu sümptomeid ja vähendada ravimite kasutamise vajadust (Vliagoftis et al., 2008). On leitud, et allergilise hingamisteede põletikuga hiirtel võib laktobatsillide manustamine nõrgendada astmaatilisi reaktsioone (Forsythe et al., 2007).

Inimestel läbiviidud topeltpime kliinilised uuringud on näidanud, et laktobatsillide tarbimine leevendab allergilise nohu sümptomeid (Ishida et al., 2005) ja parandab efektiivselt üldist

elukvaliteeti (Peng and Hsu, 2005). Laktobatsillidel on täheldatud võimet vähendada ka õietolmuallergia sümptomeid (Ishida et al., 2005).

On leitud, et laktobatsillide tarbimine alandab antigeen-indutseeritud tsütokiinide taset, mõjutades seega immuunvastuseid allergilise nohu ja astma puhul (Ivory et al., 2008, Chen et al., 2010).

Kasutatud kirjandus

Bjorksten, B., Naaber, P., Sepp, E., & Mikelsaar, M. (1999). The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clinical and Experimental Allergy*, 29(3), 342-346.

Björkstén, B., Sepp, E., Julge, K., Voor, T., & Mikelsaar, M. (2001). Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *Journal of allergy and clinical immunology*, 108(4), 516-520.

Böttcher, M. F., Häggström, P., Björkstén, B., & Jenmalm, M. C. (2002). Total and allergen-specific immunoglobulin A levels in saliva in relation to the development of allergy in infants up to 2 years of age. *Clinical & Experimental Allergy*, 32(9), 1293-1298.

Chen, Y. S., Lin, Y. L., Jan, R. L., Chen, H. H., & Wang, J. Y. (2010). Randomized placebo-controlled trial of lactobacillus on asthmatic children with allergic rhinitis. *Pediatric pulmonology*, 45(11), 1111-1120.

Fallani, M., Young, D., Scott, J., Norin, E., Amarri, S., Adam, R., ... & Doré, J. (2010). Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 51(1), 77-84.

Forsythe, P., Inman, M. D., & Bienenstock, J. (2007). Oral treatment with live *Lactobacillus reuteri* inhibits the allergic airway response in mice. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 175(6), 561-569.

Fujimura, K. E., Demoor, T., Rauch, M., Faruqi, A. A., Jang, S., Johnson, C. C., ... & Lynch, S. V. (2014). House dust exposure mediates gut microbiome *Lactobacillus* enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(2), 805-810.

- Fujimura, K. E., & Lynch, S. V. (2015). Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell host & microbe*, 17(5), 592-602.
- Gerasimov, S. V., Vasjuta, V. V., Myhovych, O. O., & Bondarchuk, L. I. (2010). Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children. *American journal of clinical dermatology*, 11(5), 351-361.
- Grönlund, M. M., Arvilommi, H., Kero, P., Lehtonen, O. P., & Isolauri, E. (2000). Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0–6 months. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 83(3), F186-F192.
- Gueimonde, M., Laitinen, K., Salminen, S., & Isolauri, E. (2007). Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation?. *Neonatology*, 92(1), 64-66.
- Hanski, I., von Hertzen, L., Fyhrquist, N., Koskinen, K., Torppa, K., Laatikainen, T., ... & Vartiainen, E. (2012). Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(21), 8334-8339.
- Hessle, C., Andersson, B., & Wold, A. E. (2000). Gram-positive bacteria are potent inducers of monocytic interleukin-12 (IL-12) while gram-negative bacteria preferentially stimulate IL-10 production. *Infection and immunity*, 68(6), 3581-3586.
- Inoue, R., Otsuka, M., Nishio, A., & Ushida, K. (2007). Primary administration of *Lactobacillus johnsonii* NCC533 in weaning period suppresses the elevation of proinflammatory cytokines and CD86 gene expressions in skin lesions in NC/Nga mice. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 50(1), 67-76.
- Ishida, Y., Nakamura, F., Kanzato, H., Sawada, D., Yamamoto, N., Kagata, H., ... & Fujiwara, S. (2005). Effect of milk fermented with *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 on symptoms of Japanese cedar pollen allergy: a randomized placebo-controlled trial. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 69(9), 1652-1660.
- Ishida, Y., Nakamura, F., Kanzato, H., Sawada, D., Hirata, H., Nishimura, A., ... & Fujiwara, S. (2005). Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 on perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of dairy science*, 88(2), 527-533.
- Isolauri, E., Arvola, T., Sütas, Y., Moilanen, E., & Salminen, S. (2000). Probiotics in the management of atopic eczema. *Clinical & Experimental Allergy*, 30(11), 1605-1610.
- Isolauri, E., & Salminen, S. (2008). Probiotics: use in allergic disorders: a Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) research group report. *Journal of clinical gastroenterology*, 42, S91-S96.

- Ivory, K., Chambers, S. J., Pin, C., Prieto, E., Arques, J. L., & Nicoletti, C. (2008). Oral delivery of *Lactobacillus casei* Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 38(8), 1282-1289.
- Johansson, M. A., Sjögren, Y. M., Persson, J. O., Nilsson, C., & Sverremark-Ekström, E. (2011). Early colonization with a group of *Lactobacilli* decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. *PLoS one*, 6(8), e23031.
- Kalliomäki, M., Kirjavainen, P., Eerola, E., Kero, P., Salminen, S., & Isolauri, E. (2001). Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107(1), 129-134.
- Kalliomäki, M., Salminen, S., Arvilommi, H., Kero, P., Koskinen, P., & Isolauri, E. (2001). Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 357(9262), 1076-1079.
- Kalliomäki, M., Salminen, S., Poussa, T., Arvilommi, H., & Isolauri, E. (2003). Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 361(9372), 1869-1871.
- Kim, J. Y., Choi, Y. O., & Ji, G. E. (2008). Effect of oral probiotics (*Bifidobacterium lactis* AD011 and *Lactobacillus acidophilus* AD031) administration on ovalbumin-induced food allergy mouse model. *Journal of microbiology and biotechnology*, 18(8), 1393-1400.
- Lack, G., Bradley, K. L., Hamelmann, E., Renz, H., Loader, J., Leung, D. Y., ... & Gelfand, E. W. (1996). Nebulized IFN-gamma inhibits the development of secondary allergic responses in mice. *The Journal of Immunology*, 157(4), 1432-1439.
- Mah, K. W., Björkstén, B., Lee, B. W., Van Bever, H. P., Shek, L. P., Tan, T. N., ... & Chua, K. Y. (2006). Distinct pattern of commensal gut microbiota in toddlers with eczema. *International archives of allergy and immunology*, 140(2), 157-163.
- Majamaa, H., & Isolauri, E. (1997). Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 99(2), 179-185.
- Matsuzaki, T., Yamazaki, R., Hashimoto, S., & Yokokura, T. (1998). The effect of oral feeding of *Lactobacillus casei* strain Shirota on immunoglobulin E production in mice. *Journal of Dairy Science*, 81(1), 48-53.
- Michail, S. (2009). The role of probiotics in allergic diseases. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 5(1), 5.
- Miettinen, M., Matikainen, S., Vuopio-Varkila, J., Pirhonen, J., Varkila, K., Kurimoto, M., & Julkunen, I. (1998). *Lactobacilli* and streptococci induce interleukin-12 (IL-12), IL-18, and

gamma interferon production in human peripheral blood mononuclear cells. *Infection and Immunity*, 66(12), 6058-6062.

Niers, L. E., Timmerman, H. M., Rijkers, G. T., Bleek, G. V., Uden, N. V., Knol, E. F., ... &

Hoekstra, M. O. (2005). Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria

which down-regulate T helper type 2 cytokines. *Clinical & Experimental Allergy*, 35(11),

1481-1489.

Ouwehand, A. C., Isolauri, E., He, F., Hashimoto, H., Benno, Y., & Salminen, S. (2001). Differences in Bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(1), 144-145.

Pelucchi, C., Chatenoud, L., Turati, F., Galeone, C., Moja, L., Bach, J. F., & La Vecchia, C. (2012). Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology*, 23(3), 402-414.

Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., ... & Stobberingh, E. E. (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 118(2), 511-521.

Peng, G. C., & Hsu, C. H. (2005). The efficacy and safety of heat-killed Lactobacillus

paracasei for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. *Pediatric*

Allergy and Immunology, 16(5), 433-438.

Pochard, P., Gosset, P., Grangette, C., Andre, C., Tonnel, A. B., Pestel, J., & Mercenier, A. (2002). Lactic acid bacteria inhibit T H 2 cytokine production by mononuclear cells from allergic patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 110(4), 617-623.

Pohjavuori, E., Viljanen, M., Korpela, R., Kuitunen, M., Tiittanen, M., Vaarala, O., & Savilahti, E. (2004). Lactobacillus GG effect in increasing IFN- γ production in infants with cow's milk allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(1), 131-136.

Prescott, S. L., Dunstan, J. A., Hale, J., Breckler, L., Lehmann, H., Weston, S., & Richmond,

P. (2005). Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon- γ responses in very young children with atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 35(12), 1557-1564.

Rautava, S., Kalliomäki, M., & Isolauri, E. (2002). Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109(1), 119-121.

Rosenfeldt, V., Benfeldt, E., Nielsen, S. D., Michaelsen, K. F., Jeppesen, D. L., Valerius, N. H., & Pærregaard, A. (2003). Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(2), 389-395.

Rosenfeldt, V., Benfeldt, E., Valerius, N. H., Pærregaard, A., & Michaelsen, K. F. (2004). Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *The Journal of pediatrics*, 145(5), 612-616.

Sashihara, T., Sueki, N., & Ikegami, S. (2006). An analysis of the effectiveness of heat-killed lactic acid bacteria in alleviating allergic diseases. *Journal of dairy science*, 89(8), 2846-2855.

Sepp, E., Julge, K., Mikelsaar, M., & Björkstén, B. (2005). Intestinal microbiota and

immunoglobulin E responses in 5-year-old estonian children. *Clinical & Experimental Allergy*, 35(9), 1141-1146.

Shida, K., Takahashi, R., Iwadate, E., Takamizawa, K., Yasui, H., Sato, T., ... & Kaminogawa, S. (2002). Lactobacillus casei strain Shirota suppresses serum immunoglobulin E and immunoglobulin G1 responses and systemic anaphylaxis in a food allergy model. *Clinical & Experimental Allergy*, 32(4), 563-570.

Sjögren, Y. M., Jenmalm, M. C., Böttcher, M. F., Björkstén, B., & Sverremark-Ekström, E.

(2009). Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clinical & Experimental Allergy*, 39(4), 518-526.

Sjögren, Y. M., Tomicic, S., Lundberg, A., Böttcher, M. F., Björkstén, B., Sverremark-

Ekström, E., & Jenmalm, M. C. (2009). Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clinical & Experimental Allergy*, 39(12), 1842-1851.

Vliagoftis, H., Kouranos, V. D., Betsi, G. I., & Falagas, M. E. (2008). Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 101(6), 570-579.

Weston, S., Halbert, A., Richmond, P., & Prescott, S. L. (2005). Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood*, 90(9), 892-897.

Toh, Z. Q., Anzela, A., Tang, M. L., & Licciardi, P. V. (2012). Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease. *Frontiers in pharmacology*, 3.

Watanabe, S., Narisawa, Y., Arase, S., Okamoto, H., Ikenaga, T., Tajiri, Y., & Kumemura, M. (2003). Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(3), 587-591.

Yasui, H., Shida, K., Matsuzaki, T., & Yokokura, T. (1999). Immunomodulatory function of lactic acid bacteria. In *Lactic acid bacteria: Genetics, metabolism and applications* (pp. 383-389). Springer Netherlands.