



PROBIÓTICOS PARA AS DEFESAS NATURAIS

ERGYPHILUS® plus defens é uma sinergia única com **7 estirpes vivas** de lactobacilos e bifidobactérias rigorosamente selecionadas pelas suas propriedades^[1]: sobrevivência e estabilidade, resistência à acidez gástrica garantida com capacidade de adesão à mucosa intestinal demonstrada.

A estirpe ***Lactobacillus rhamnosus* GG** foi objeto de mais de 200 publicações e demonstrou a sua eficácia na **imunidade e nos terrenos alérgicos**.

ERGYPHILUS® plus defens contém também vitamina C que participa na manutenção do normal funcionamento do sistema imunitário.

ERGYPHILUS® plus defens é particularmente adaptado :

- Para reequilibrar a flora protetora através do aporte de estirpes de lactobacilos e bifidobactérias,
- Para apoiar a imunidade,
- Em caso de terreno alérgico, ORL, cutânea ou alimentar,
A vitamina C contribui para o normal funcionamento do sistema imunitário.
- Durante o inverno.



CONSELHOS DE UTILIZAÇÃO

3 cápsulas / dia, durante 1 semana seguido de

2 cápsulas / dia, durante 1 mês

- À receção, conservar o produto de preferência a + 4°C.

INGREDIENTES

Amido de batata; f r u -
to-oligossacarídeos (FOS), lac-
tobacilos e bifidobactérias
liofilizadas, vitamina C (ácido
L-ascórbico), antiaglomerante :
saís de magnésio de ácidos gordos.

Cápsula : gelatina de **peixe**.

Alergénios: *peixe*.

Sans glúten, sans lactose, sem soja.



APRESENTAÇÃO

Boião com 60 cápsulas.

COMPOSIÇÃO para :

	1 cápsula	3 cápsulas	DR*
Lactobacilos e bifidobactérias vivas	8 mil milhões	24 mil milhões	-
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	3 mil milhões	9 mil milhões	-
<i>Lactobacillus salivarius</i>	1 mil milhões	3 mil milhões	-
<i>Lactobacillus paracasei</i>	0,6 mil milhões	1,8 mil milhões	-
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	0,6 mil milhões	1,8 mil milhões	-
<i>Bifidobacterium lactis</i>	1,5 mil milhões	4,5 mil milhões	-
<i>Bifidobacterium breve</i>	0,8 mil milhões	2,4 mil milhões	-
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	0,5 mil milhões	1,5 mil milhões	-
Fruto-oligossacarídeos	106 mg	318 mg	-
Vitamina C	8 mg	24 mg	30 %

* Dose de Referência

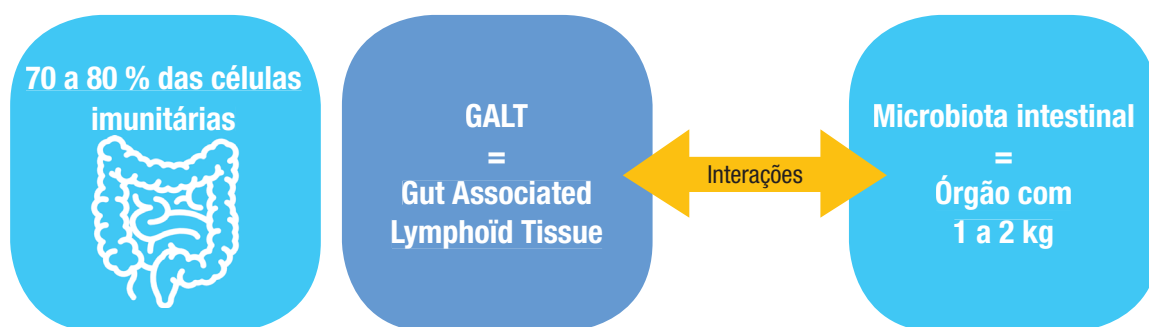


Microbiota, sistema imunitário e terreno alérgico

O bom equilíbrio da microbiota intestinal - flora de fermentação e flora de putrefação - é indispensável para o bom funcionamento digestivo mas também para a manutenção de uma **imunidade adequada**^[2-4]. De facto, as células do sistema imunitário estão concentradas em **70 a 80 % no cólon**, onde são educadas e controladas pelo **GALT** (Gut Associated Lymphoid Tissue)^[5], tecido intestinal imunoregulador essencial e **ligado as bactérias da microbiota**.

Uma dieta alimentar variada e equilibrada e um modo de vida saudável são as bases necessárias para uma boa saúde. Com as mudanças de higiene destas últimas décadas (alimentação pobre em fibras, toma de antibióticos, stress...) este equilíbrio intestinal pode quebrar^[6] e provocar uma alteração na microbiota (disbiose) e mucosa intestinal, assim como **disfunções do sistema imunitário**^[3,4].

As estirpes microbióticas ou os seus metabolitos podem agir a várias níveis para restabelecer a imunidade: ações diretas inibidoras na adesão e crescimento dos germes, restauração da barreira intestinal (integridade e crescimento dos enterócitos, produção de mucinas...) mas também controlo das células imunitárias do GALT (produção de defensinas, de IgA, de citocinas...). **A atividade imuno-moduladora** é assim uma das funções mais importantes^[7,8].



Microbiota e estimulação do sistema imunitário

O sistema imunitário da mucosa intestinal deve **tolerar a flora comensal** mas também **reconhecer os germes** que provêm do exterior, sem provocar qualquer resposta imunitário demasiado importante que pode alterar a integridade da mucosa.

A ativação da **resposta imunitária inata** acontece pelo reconhecimento dos MAMPs (Microbial Associated Molecular Pattern) do lúmen intestinal pelos TLR (Toll Like Receptor) ou dos recetores NOD (Nucleotide-binding Oligomerization Domain proteins) situados na superfície da **mucosa**. Segue-se uma secreção de citocinas, e uma ativação da fagocitose e dos linfócitos NK ao nível do GALT^[5,9,10]. A microbiota intestinal tem uma função fundamental no **desenvolvimento e na maturação do sistema imunitário**, na sua ativação, ao nível intestinal e também periférico. De facto, os trabalhos realizados em ratos sem microbiota intestinal (chamado axénicos) evidenciaram diversas anomalias no sistema imunitário intestinal e nos órgãos periféricos (baço, ganglios linfáticos)^[11]. Estas anomalias desaparecem após terem sido inoculados nos ratos axenicos a microbiota de ratos convencionais.

Sabe-se também que desde a nascença e durante toda a vida, a **microbiota e o sistema imunitário cooperam no intestino** para a instalação de estruturas imunitárias e para a manutenção do equilíbrio entre reconhecimento de germes e tolerância de bactérias comensais e de compostos alimentares^[9,12]. Os mais promissores para o **desenvolvimento do sistema imunitário** são os que pertencem aos **Lactobacillus** e **Bifidobacterium**^[13].

Vários estudos evidenciaram as **atividades imunomoduladoras**^[14] diretas ou indiretas da microbiota e dos seus metabolitos:

- Vários lactobacilos e bifidobactérias apresentam **propriedades imunoestimulantes** que libertam as citocinas (interleucinas, interferon...) : *L. rhamnosus* GG^[15,16], *L. paracasei*^[17], *L. acidophilus*^[16,18], *B. bifidum*^[18,19] et *B. breve*^[16,20].
 - Os lactobacilos (*L. acidophilus* et *L. rhamnosus* GG) também estimulam a **libertação de IgA secretadas** no lúmen intestinal pelos linfócitos B, impedindo assim a entrada de germes na mucosa^[21].
 - Várias estirpes bacterianas presentes na microbiota demonstraram a sua capacidade em estimular as respostas imunitárias inatas e adaptativas modulando a função e/ou o número de **células dendríticas, macrófagos, linfócitos T e B, e células NK** : *L. rhamnosus* GG^[21,22], *L. salivarius*^[23,24], *B. bifidum*^[25] et *B. lactis*^[26,27].
 - *B. bifidum* et *L. rhamnosus* GG parecem favorecer as **respostas imunitárias Th1/Th2 equilibradas**^[28,29].
- Também foi demonstrado que a **administração oral de estirpes microbióticas** têm a capacidade de **melhorar a imunidade** dos idosos^[30]. O efeito positivo das estirpes microbióticas assentam na sua capacidade em **modificar a atividade e/ou a composição das células imunitárias intestinais e da flora residente**^[31,32].

A função barreira da microbiota

A microbiota intestinal forma uma verdadeira barreira protetora na superfície do epitélio intestinal. Demonstrou-se que várias estirpes bacterianas melhoram a função barreira da mucosa. *B. bifidum*^[33] et *B. breve*^[34] podem favorecer a incorporação de células imunitárias para **reforçar a mucosa**, assim como a **barreira física do epitélio intestinal**. *L. salivarius* poderia também facilitar a reparação do epitélio intestinal^[35]. Os resultados demonstraram que as estirpes microbióticas podem alterar a **composição do muco intestinal** e influenciar a expressão da mucina^[36]. Além disso, podem **impedir a adesão e a proliferação de**



Microbiota, sistema imunitário e terreno alérgico

germes na mucosa entrando em competição^[37]. Também podem estimular a **colonização** da flora comensal através de **estirpes benéficas** com efeito barreira^[38].

Por outro lado, *via* a fermentação de fibras não digeridas, os lactobacilos e bifidobactérias produzem ácidos gordos de cadeia curta inclusive **butirato**. Fonte principal de energia dos colonócitos e reforçam a barreira intestinal^[39,40].

■ Microbiota e doenças ORL

Vários estudos demonstraram que a ingestão de bactérias microbióticas inicia uma resposta imunitária no intestino que contribui para **reativar as respostas imunes** nas **mucosas respiratórias** e/ou a moldar as respostas inflamatórias^[41-45].

Uma meta-análise datada de 2013 com 4 estudos clínicos (1 805 participantes) concluiu que a administração de ***L. rhamnosus* GG** tem a capacidade de reduzir a incidência de doenças ORL e a utilização de antibióticos nas crianças^[46].

Num estudo randomizado com voluntários adultos, o consumo diário de ***L. paracasei*** reduziu o tempo **das infecções das vias respiratórias superiores**^[47]. De igual modo, ***B. bifidum*** proporciona uma percentagem superior de dias de boas saúde e uma diminuição de alunos stressados e de queixas ORL^[48].

Outros estudos demonstraram que o consumo de ***B. lactis*** tem um impacto nas **afeções das vias respiratórias superiores**, influenciando de forma positiva a função das células imunitárias (células NK e células T)^[26]. A ***B. lactis*** poderá também reduzir o risco de **afeções das vias respiratórias superiores** em homens e mulheres ativas e com boa saúde^[44].

Um outro estudo avaliou a tolerância e os efeitos benéficos no adulto saudável da estirpe ***L. salivarius*** e parece que aumenta significativamente os **níveis plasmáticos** de imunoglobulinas M, A e G, e da citoquina reguladora IL-10^[23].

■ Microbiota e terreno alérgico

A **alergia é uma resposta imunitária exacerbada por substâncias** (alergénios). Esta resposta inadaptada está diretamente ligada à **polarização das células imunitárias** e à sua educação no GALT. Ora, vimos que as **bactérias intestinais** são o ponto de partida da polarização linfocitária^[9,12].

Em função dos tipos de citoquinas produzidas, existem linfócitos de tipo Th1, Th2, Th17, Th22 e linfócitos chamados reguladores. **Um excesso de polarização Th2** é considerado como favorável ao desenvolvimento da alergia. Este estado de desequilíbrio é principalmente devido à fatores ambientais (antibioterapia na infância, parto, excesso de higiene, alimentação...) e **pode ser equilibrado por uma polarização Th1, ou uma ativação dos linfócitos T reguladores**.

A partir destes 2 tipos de mecanismos de ação, as bactérias da microbiota agem para **modularem os fenómenos alérgicos**^[49].

Os estudos evidenciaram uma ligação entre um **aumento**

significativo dos terrenos alérgicos (com episódios respiratórios e cutâneos) e as **alterações da microbiota intestinal**^[50,51]. Assim, foi proposto que as estirpes microbiotas poderiam potencialmente **restaurar a homeostasia intestinal** et prevenir ou abrandar as manifestações alérgicas interagindo com as células imunitárias intestinais^[49,52].

Vários estudos demonstraram o benefício das estirpes microbióticas :

- Em caso de **manifestações cutâneas atópicas**, várias estirpes poderiam ajudar a reduzir a incidência e/ou os sinais (comichões, estado da pele) : ***L. rhamnosus* GG**^[53-56], ***L. acidophilus***^[57], ***B. lactis***^[58,59], ***L. salivarius***^[60] et ***B. breve***^[61].

- Outras estirpes permitiram **melhorar a qualidade de vida** em caso de **rinites alérgicas** (redução dos espirros, sensação de nariz entupido, lesões da mucosa nasal...): ***L. paracasei***^[62,63], ***B. lactis***^[64,65], ***L. acidophilus***^[66], ***L. salivarius***^[67] e ***B. breve***^[68,69].

A administração de estirpes (***L. rhamnosus* GG**, ***B. lactis*** e ***B. breve***)^[59,61,70,71,72] durante a gravidez e a amamentação podem também induzir o **efeito protetor contra a sensibilidade do recém nascido e reduzir o aparecimento de terrenos alérgicos cutâneos e respiratórios**.

Por fim, vários estudos encaminham-se para uma **melhoria na eficácia das técnicas de dessensibilização** (ITA) na presença de estirpes microbióticas: na presença de bactérias, a tolerância aos alergénios é mais forte e duradoura^[74-75].

■ Microbiota e afeções gastro-intestinais

Algumas estirpes microbióticas demonstraram benefícios significativos em pessoas com **doenças gastro-intestinais**. A diminuição da adesão de germes, encoraja o crescimento de bactérias benéficas, e restaura a mucosa intestinal que ativa o sistema imunitário e permite lutar contra **os distúrbios intestinais**. Várias publicações demonstram que a estirpe ***L. rhamnosus* GG** permite reduzir as diarreias virais nas crianças^[76-79]. Da mesma maneira, ***L. paracasei*** melhorar os **problemas intestinais causados por *E. coli***^[80].

Por fim, ***L. acidophilus*** et ***B. bifidum*** **diminuem fortemente a adesão e o desenvolvimento de germes** tais como ***Streptococcus*** et ***E. coli***^[81,82].



A qualidade pelo vivo

Uma sinergia de estirpes para uma ação otimizada

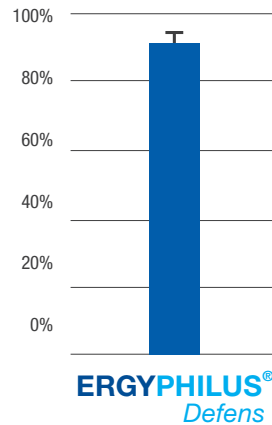
Os lactobacilos e as bifidobactérias são elementos importantes da microbiota. A associação de **diferentes estirpes microbióticas** permite multiplicar os seus benefícios e reforçar o seu efeito barreira, com um **espectro de ação alargada** contra diferentes germes. Além disso, os lactobacilos produzem polissacarídeos extracelulares que servem de substrato ao crescimento das bifidobactérias [83].

Resistência à acidez gátrica garantida [1]



Taxa de sobrevivência média
com pH 2,5 - 30 minutos

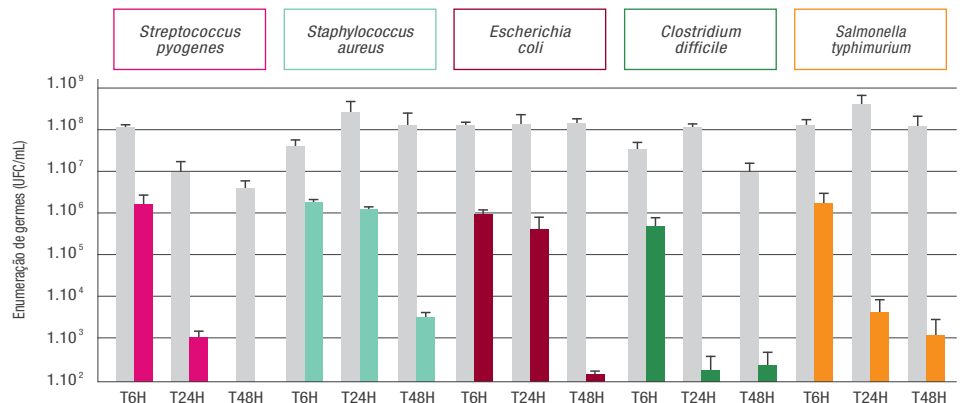
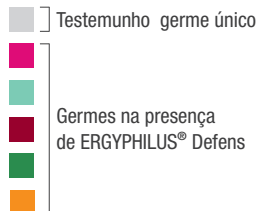
Capacidade de adesão à mucosa intestinal demonstrada [1]



Taxa de adesão relativa
após 2 horas

Inibição de germes implicadas nas infeções ORL, cutâneas-mucosas e gastro-intestinais [1]

ERGYPHILUS®
Defens



Bibliografia

[1] Tests in vitro réalisés sur produit fini par un laboratoire indépendant.

[2] C. Landman, E. Quévrain « le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique » La Revue de Médecine Interne, Volume 37, issue 6, (2016) [418-423]

[3] Jean-Michel Lecerf, Nathalie DELZENNE « Microbiote intestinal et santé humaine » Elsevier Health Sciences (2021).

[4] Marteau P. « Microbiote intestinal. » EMC - Gastro-entérologie 2013;8(2):1-8 [Article 9-000-B-20].

[5] Mörbé, U.M. et al. « Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. » Mucosal Immunol 14, 793–802 (2021).

[6] Hawrelak, J. A., & Myers, S. P. (2004). « The causes of intestinal dysbiosis: a review. » Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutics, 9(2), 180–197.

[7] Maldonado Galdeano C., et al. « Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. » Ann. Nutr. Metab. 2019;74:115–124.

[8] Humayun Kober A.K.M., et al. « Immunomodulation Potential of Probiotics: A Novel Strategy for Improving Livestock Health, Immunity, and Productivity. » Microorganisms. 2022;10:388.

[9] Marie-Nathalie Kolopp-Sarda « Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal : Histoire d'une symbiose » Revue Francophone des Laboratoires, Volume 4937, Issue 484, 07/2016, Pages 3-90, ISSN 1773-035X.

[10] Valérie Gaboriau-Routhiau et Nadine Cerf-Bensussan « Microbiote intestinal et développement du système immunitaire » Med Sci (Paris), 32 11 (2016) 961-967.

[11] Gérard P, Bernalier-Donadille A. « Les fonctions majeures du microbiote intestinal. » Cah. Nutr. Diét. 2007

;42(Hors-série 2) :2S28-2S36.

[12] Eberl G, Lochner M. « The development of intestinal lymphoid tissues at the interface of self and microbiota. » Mucosal Immunol 2009;2(6):478-85.

[13] Liu M.-Y., et al. « Protective Effect of Bifidobacterium infantis CGMCC313-2 on Ovalbumin-Induced Airway Asthma and -Lactoglobulin-Induced Intestinal Food Allergy Mouse Models. » World J. Gastroenterol. 2017;23:2149–2158.

[14] Humayun Kober A.K.M., et al. « Immunomodulation Potential of Probiotics: A Novel Strategy for Improving Livestock Health, Immunity, and Productivity. » Microorganisms. 2022;10:388

[15] Rocha-Ramírez L.M. et al. « Probiotic Lactobacillus Strains Stimulate the Inflammatory Response and Activate Human Macrophages. » J. Immunol. Res. 2017;2017:4607491.

[16] Seifati S.M., et al. « Modulatory Effect of Probiotics on Proinflammatory Cytokine Levels in Acrylamide-

Treated Rats. » Biochem. Res. Int. 2021;2021:2268770.

[17] Galdeano C.M., Perdígón G. « Role of viability of probiotic strains in their persistence in the gut and in mucosal immune stimulation. » J. Appl. Microbiol. 2004;97:673–681.

[18] Djaldetti M., Bessler H. « Probiotic strains modulate cytokine production and the immune interplay between human peripheral blood mononuclear cells and colon cancer cells. » FEMS Microbiol. Lett. 2017;364:14.

[19] Turroni F, et al. « Bifidobacterium bifidum PRL2010 modulates the host innate immune response. » Appl Environ Microbiol. 2014 Jan;80(2):730-40.

[20] Hougee S., et al. « Oral Treatment with Probiotics Reduces Allergic Symptoms in Ovalbumin-Sensitized Mice: A Bacterial Strain Comparative Study. » Int. Arch. Allergy Immunol. 2010;151:107–117.

[21] Vitini E., et al. « Gut mucosal immunostimulation by lactic acid



- bacteria. » *Biocell*. 2000;24:223–232.
- [22] « The Probiotic LGG and Its Benefits to the Immune System » – Course Transcript – Pediatric Nutrition – Continuing Education for Clinicians
- [23] Sierra S, et al. « Intestinal and immunological effects of daily oral administration of *Lactobacillus salivarius* CECT5713 to healthy adults. » *Anaerobe*. 2010 Jun;16(3):195–200.
- [24] Messaoudi S, et al. « *Lactobacillus salivarius*: bacteriocin and probiotic activity. » *Food Microbiol*. 2013 Dec;36(2):296–304.
- [25] Mouni F, et al. « Effect of *Bifidobacterium bifidum* DSM 20082 cytoplasmic fraction on human immune cells. » *Immunol Invest*. 2009;38(1):104–15.
- [25] Meng H, et al. « Consumption of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 impacts upper respiratory tract infection and the function of NK and T cells in healthy adults. » *Mol Nutr Food Res*. 2016 May;60(5):1161–71.
- [27] Chiang, B. et al. « Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (*Bifidobacterium lactis* HN019): optimization and definition of cellular immune responses. » *Eur J Clin Nutr* 54, 849–855 (2000).
- [28] Mahooti M, et al. « Immunomodulatory and prophylactic effects of *Bifidobacterium bifidum* probiotic strain on influenza infection in mice. » *World J Microbiol Biotechnol*. 2019 Jun 3;35(6):91.
- [29] Capurso L. « Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: A Review. » *J Clin Gastroenterol*. 2019 Mar;53 Suppl 1:S1–S41.
- [30] Liu Y., et al. « Modulation of Gut Microbiota and Immune System by Probiotics, Pre-biotics, and Post-biotics. » *Front. Nutr*. 2022;8:1155.
- [31] Ashraf R., Shah N.P. « Immune System Stimulation by Probiotic Microorganisms. » *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2014;54:938–956.
- [32] Reid G., et al. « Microbiota restoration: Natural and supplemented recovery of human microbial communities. » *Nat. Rev. Microbiol*. 2010;9:27–38.
- [33] López P., et al. « Interaction of *Bifidobacterium bifidum* LMG13195 with HT29 Cells Influences regulatory-T-cell-associated chemokine receptor expression. » *Appl. Environ. Microbiol*. 2012;78:2850–2857.
- [34] Sánchez B, et al. « The effects of *Bifidobacterium breve* on immune mediators and proteome of HT29 cells monolayers. » *Biomed Res Int*. 2015;2015:479140.
- [35] Aribas B, et al. « The immunomodulatory properties of viable *Lactobacillus salivarius* ssp. *salivarius* CECT5713 are not restricted to the large intestine. » *Eur J Nutr*. 2012 Apr;51(3):365–74.
- [36] Caballero-Franco C., et al. « The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. » *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2007;292:315–322.
- [37] Monteagudo-Mera A., et al. « Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. » *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2019;103:6463–6472.
- [38] Salminen S., Isolauri E. « Intestinal colonization, microbiota, and probiotics. » *J. Pediatr*. 2006;149:S115–S120.
- [39] Granelle C. « Probiotiques et immunité. Probiotiques et régulation de la réponse immune allergique et inflammatoire. » *Cah. Nutr. Diet*. (2007).
- [40] Heyman M. « Probiotiques et immunité. Effets des probiotiques sur le système immunitaire : mécanisme d'action potentiel. » *Cah. Nutr. Diet*. (2007).
- [41] Leyer GJ et al. « Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. » *Pediatrics*. 2009.
- [42] Rerksupphaphol S et al. « Randomized controlled trial of probiotics to reduce common cold in schoolchildren » *Pediatr Int*. 2012
- [43] Liisa Lehtoranta. « Probiotics and virus infections: The effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG on respiratory and gastrointestinal virus infections. » Institute of Biomedicine, Pharmacology. University of Helsinki. 2012.
- [44] West NP. et al. « Probiotic supplementation for respiratory and gastrointestinal illness symptoms in healthy physically active individuals » *Clin Nutr*. 2013.
- [45] Belkacem N, et al. « *Lactobacillus paracasei* feeding improves immune control of influenza infection in mice. » *PLoS One*. 2017 Sep 20;12(9):e0184976..
- [46] Liu S. et al « *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. » *Indian Pediatr*. 2013.
- [47] Jespersen L, et al. « Effect of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, L. casei 431 on immune response to influenza vaccination and upper respiratory tract infections in healthy adult volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. » *Am J Clin Nutr*. 2015 Jun;101(6):1188–96.
- [48] Langkamp-Henken B, et al. « *Bifidobacterium bifidum* R0071 results in a greater proportion of healthy days and a lower percentage of academically stressed students reporting a day of cold/flu: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. » *Br J Nutr*. 2015 Feb 14;113(3):426–34.
- [49] Eslami M., et al. « Probiotics Function and Modulation of the Immune System in Allergic Diseases. » *Allergol. Immunopathol*. 2020;48:771–788.
- [50] Abrahamsson T.R., et al. « Low Diversity of the Gut Microbiota in Infants with Atopic Eczema. » *J. Allergy Clin. Immunol*. 2012;129:434–440.e2.
- [51] Ismail I.H., et al. « Reduced Gut Microbial Diversity in Early Life Is Associated with Later Development of Eczema but Not Atopy in High-Risk Infants. » *Pediatr. Allergy Immunol*. 2012;23:674–681.
- [52] Ezendam J., et al. « Effects of *Bifidobacterium Animalis* Administered during Lactation on Allergic and Autoimmune Responses in Rodents. » *Clin. Exp. Immunol*. 2008;154:424–431.
- [53] Weston S. et al. « Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. » *Arch Dis*, 2005.
- [54] Viljanen M. et al. « Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. » *Allergy*. 2005
- [55] Carucci L, et al. « Therapeutic effects elicited by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in children with atopic dermatitis. The results of the ProPAD trial. » *Pediatr Allergy Immunol*. 2022 Aug;33(8):e13836.
- [56] Nermes M, et al. « Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. » *Clin Exp Allergy*. 2011 Mar;41(3):370–7.
- [57] Inoue Y, et al. « Effects of oral administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the symptoms and serum cytokines of atopic dermatitis in Japanese adults: a double-blind, randomized, clinical trial. » *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;165(4):247–54.
- [58] Tan-Lim CSC, et al. « Comparative effectiveness of probiotic strains for the treatment of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. » *Pediatr Allergy Immunol*. 2021 Jan;32(1):124–136.
- [59] Kim JY, 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. » *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Mar;21(2 Pt 2):e386–93.
- [60] Niccoli AA, et al. « Preliminary results on clinical effects of probiotic *Lactobacillus salivarius* LS01 in children affected by atopic dermatitis. » *J Clin Gastroenterol*. 2014 Nov-Dec;48 Suppl 1:S34–6.
- [61] Inoue Y, et al. « Suppressive effects of *Bifidobacterium breve* strain M-16V on T-helper type 2 immune responses in a murine model. » *Biol Pharm Bull*. 2009 Apr;32(4):760–3.
- [62] Costa DJ, et al. « Efficacy and safety of the probiotic *Lactobacillus paracasei* LP-33 in allergic rhinitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (GALEN Study). » *Eur J Clin Nutr*. 2014 May;68(5):602–7.
- [63] Peng GC. et al « The efficacy and safety of heat-killed *Lactobacillus paracasei* for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. » *Pediatr Allergy Immunol*. 2005.
- [64] Ouwehand AC, et al. « Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. » *World J Gastroenterol*. 2009 Jul 14;15(26):3261–8.
- [65] Singh A, et al. « Immune-modulatory effect of probiotic *Bifidobacterium lactis* NCC2818 in individuals suffering from seasonal allergic rhinitis to grass pollen: an exploratory, randomized, placebo-controlled clinical trial. » *Eur J Clin Nutr*. 2013 Feb;67(2):161–7.
- [66] Ishida Y. et al « Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 on perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. » *J Dairy Sci*. 2005.
- [67] Lin TY, et al. « Effect of probiotics on allergic rhinitis in Df, Dp or dust-sensitive children: a randomized double blind controlled trial. » *Indian Pediatr*. 2013 Feb;50(2):209–13.
- [68] Ren J, et al. « Immunomodulatory effect of *Bifidobacterium breve* on experimental allergic rhinitis in BALB/c mice. » *Exp Ther Med*. 2018 Nov;16(5):3996–4004.
- [69] Miraglia Del Giudice M, et al. « *Bifidobacterium mixture* (B longum BB536, B infantis M-63, B breve M-16V) treatment in children with seasonal allergic rhinitis and intermittent asthma. » *Ital J Pediatr*. 2017 Mar 7;43(1):25.
- [70] Niers L., et al. « The Effects of Selected Probiotic Strains on the Development of Eczema (The PandA Study) » *Allergy*. 2009;64:1349–1358.
- [71] Dotterud C.K., et al. « Probiotics in Pregnant Women to Prevent Allergic Disease: A Randomized, Double-Blind Trial. » *Br. J. Dermatol*. 2010;163:616–623.
- [72] Lundelin K, et al. « Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention: Evidence from a follow-up study of four randomized, double-blind, placebo-controlled trials. » *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 Mar;28(2):170–175.
- [73] Tang, Mimi L K et al. “Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial.” *The Journal of allergy and clinical immunology* vol. 135,3 (2015): 737–44.e8.
- [74] Jerzynska, Joanna et al. “Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG and vitamin D supplementation on the immunologic effectiveness of grass-specific sublingual immunotherapy in children with allergy.” *Allergy and asthma proceedings* vol. 37,4 (2016): 324–34.
- [75] Hsiao, Kuang-Chih et al. “Long-term clinical and immunological effects of probiotic and peanut oral immunotherapy after treatment cessation: 4-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.” *The Lancet. Child & adolescent health* vol. 1,2 (2017): 97–105.
- [76] Rosenfeldt V. et al. - Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J*. 2002.
- [77] Li Y.T., et al. « Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in treatment of acute pediatric diarrhea: A systematic review with meta-analysis. » *World J. Gastroenterol*. 2019;25:4999–5016.
- [78] Guandalini S. « Probiotics for Children With Diarrhea. » *J. Clin. Gastroenterol*. 2008;42:S53–S57.
- [79] Sindhu KN, et al. « Immune response and intestinal permeability in children with acute gastroenteritis treated with *Lactobacillus rhamnosus* GG: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. » *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(8):1107–15.
- [80] Ren S, et al. « The Probiotic *Lactobacillus paracasei* Ameliorates Diarrhea Cause by *Escherichia coli* O8via Gut Microbiota Modulation1. » *Front Nutr*. 2022 May 17;9:878808.
- [81] M.E. Sanders, « Invited Review: The Scientific Basis of *Lactobacillus acidophilus* NCFM Functionality as a Probiotic », *Journal of Dairy Science*, vol. 84, no 2, février 2001, p. 319–331.
- [82] Turróni F, et al. « *Bifidobacterium bifidum*: A Key Member of the Early Human Gut Microbiota. » *Microorganisms*. 2019;7(11):544. Published 2019 Nov 9.
- [83] TIMMERMAN HM, et al. « Monos-train, multistrain and multispecies probiotics - A comparison of functionality and efficacy. » *Int. J. Food. Microb*. (2004).