pISSN 2733-4554
eISSN 2733-4562

J. Dairy Sci. Biotechnol. 2020;38(1):19-26
https://doi.org/10.22424/jdsb.2020.38.1.19

REVIEW

프로바이오틱스에 의한 알레르기 질환 제어 및 안전성

이예원[1] · 윤요한[1,2*]

[1]숙명여자대학교 식품영양학과, [2]숙명여자대학교 위해분석연구센터

Control of Allergy with Probiotics and Its Safety

Yewon Lee[1] and Yohan Yoon[1,2*]

[1]Department of Food and Nutrition, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea
[2]Risk Analysis Research Center, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

Received: March 26, 2020
Revised: March 30, 2020
Accepted: March 30, 2020

*Corresponding author :
Yohan Yoon
Department of Food and Nutrition, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea
Tel : +82-2-2077-7585
Fax : +82-2-710-9479
E-mail : yyoon@sookmyung.ac.kr

Copyright © 2020 Korean Society of Dairy Science and Biotechnology.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID
yewon Lee
https://orcid.org/0000-0001-8715-1140
yohan Yoon
https://orcid.org/0000-0002-4561-6218

Abstract

Allergic diseases, including atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and food allergies, could be caused by dysbiosis that results in an immune system imbalance. The incidence of allergic diseases has been increasing and they are now one of the most common diseases throughout the world. Recently, probiotics have been suggested as an alternative intervention for the prevention and treatment of allergic diseases. Probiotics are endogenous microflora with functional effects within hosts. They have various clinical and immunological capacities and have recently been considered as a supplement for the treatment and prevention of allergic diseases. Probiotic bacteria modulate immune cells such as Th1, Th2, and regulatory T cells that are correlated with protection against atopic dermatitis, however, safety concerns for the use of probiotics have been raised. Therefore, further research is needed to clarify the efficacy and safety of probiotics in the treatment of allergic diseases.

Keywords

probiotics, allergic diseases, atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, food allergy

서 론

프로바이오틱스(Probiotics)란 적당량 섭취 시 숙주의 건강에 유익한 효과를 주는 살아있는 미생물을 의미한다[1]. 초기에 프로바이오틱스는 장내 미생물의 균형 유지를 통한 건강 증진에 도움을 주는 것으로 알려졌으나, 최근에는 다양한 면역 기능을 조절한다는 결과들이 제시되고 있으며, 대표적인 프로바이오틱스 균주로는 *Lactobacilli, Bifidobacterium, Enterococcus* 등이 있다[2]. 알레르기 질환은 체내 면역 세포가 특정 항원에 과도하게 반응하여 체내 특정 장기를 파괴하는 과민 반응 중 하나로, 면역 글로불린 E(IgE)에 의해 매개되며, 제 1형 과민반응으로 분류된다[3]. 알레르기 질환은 보조T세포 type 1(Th1)과 보조T세포 type2(Th2)의 면역 균형이 유지되어야 하는데, Th2 면역이 과도하게 반응하고, 이에 따라 불균형이 나타나며, 알레르기 질환이 발생한다. 이러한 면역 불균형은 여러 요인에 의해 나타나며, 장내 세균의 분포 또한 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다[4].

그러나 한편으로는 프로바이오틱스의 효능과 안전성에 대한 논란이 지속되고 있다. 프로바이오틱스의 임상적 효능이 낮다는 연구가 지속적으로 보고되고 있으며, 식품의약품안전처 자료에 따르면, 최근 5년간(2015-2019년) 건강기능식품 중 프로바이오틱스 제품 이상 사례가 711건으로 집계되었고, 건강기능식품으로 인한 부작용 발생 이유로 피부 증상(19.1%)이 위장관 증상(32.4%) 다음으로 높았다[5]. 프로바이오틱스 시장의 급격한 확대가 나타났으나, 일부 연구에서 지속적으

로 프로바이오틱스의 안전성에 대한 우려와 부작용 사례, 위약 효과 등이 보고되고 있으며, 이에 대한 논란이 끊이지 않고 있다. 따라서 본 총설에서는 프로바이오틱스의 알레르기 질환에 대한 기능성과 안전성에 대한 다양한 연구 및 현황에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 알레르기 질환에서 프로바이오틱스의 작용 기전

알레르기 질환의 정확한 발병 요인은 밝혀지지 않았지만, 현재까지 제시된 가설 중 위생 가설(hygiene hypothesis)은 과학적 근거로 인해 널리 받아들여지고 있다. 이는 사회가 발전됨에 따라 깨끗한 면역 환경이 만들어지면서, 비위생적인 환경에 노출했을 때 학습하게 되는 다양한 면역 반응을 학습하지 못하게 된다. 이로 인해, 감염에 의한 Th1 면역 반응을 감소시켜서 Th1/Th2 균형이 깨지고, Th2 면역 반응이 증가하면서 interleukin-4(IL-4), IL-5, IL-13, IgE 등이 증가한다[6-8]. 이때, 프로바이오틱스 투여 시, 장내 미생물과 사이토카인 분비 변화를 촉진하여 장내 균총을 변화시키고, Toll-like receptor와 proteoglycan 인지 단백질을 조절하여 수지상세포 활성 및 Th1 반응을 유도한다. Th1 면역 반응을 통해 Th2 반응을 억제하고, Th1/Th2 균형을 유지시켜서 체내 면역 작용의 과도 반응을 예방한다[9]. 프로바이오틱스의 또다른 작용 기전으로는 프로바이오틱스가 장 점막의 IgA를 자극하고, 알레르기 특이적 항원 B세포와 T세포 반응을 포함한다[10]. 최근 연구에서는 프로바이오틱스 섭취로 인해 체내에 T 조절세포를 확장시키고, IL-10과 같은 면역 조절 사이토카인이 발현되며, 이러한 작용은 복잡하고 다양한 유전자, Toll- like receptor 등의 상호작용을 나타내고, 장내 IgA 반응을 증가시키므로 다양한 패턴의 질병과 면역 반응에 영향을 미친다고 제시하였다[11-13].

2. 알레르기 질환에 대한 프로바이오틱스의 기능성

알레르기 질환에 대한 프로바이오틱스의 기능성 확인 연구는 현재 다양하게 보고된 바 있다(Table 1). 아토피 피부염에 대한 프로바이오틱스의 효능 확인 연구가 가장 많은 비중을 차지하고 있었으며, 이외에도 다양한 알레르기 질환에 대한 효능 확인 연구가 수행되었다. 알레르기 질환 중 주요 4가지 질환인 아토피 피부염, 알레르기 비염, 기관지 천식, 식품 알레르기에 대한 프로바이오틱스의 기능성을 확인하고자 한다.

1) 아토피 피부염

아토피 피부염은 만성 피부염 질환으로 영유아 때부터 발병하는 확률이 높다. 정확한 발병 원인은 밝혀지지 않았지만, 급성 아토피 피부염은 Th2(IL-4, IL-5, IL-13) 및 Th22 세포로 인해 나타나며, 만성 아토피 피부염은 Th1 세포(IFN-γ, IL-12)에 의해 발병하는 것으로 알려졌다[15, 26]. 프로바이오틱스의 아토피 피부염 기능성 확인 연구는 비교적 많이 이루어진 편이다. Navarro-López et al.의 연구에 따르면, *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus casei* 투여 시, 아토피 피부염 완화제인 corticosteroid의 사용이 감소함을 확인하였다[14]. Shin et al.의 연구에서는 아토피 피부염 유발 마우스에게 *Bifidobacterium*과 유산균을 8주간 투여한 결과, 아토피 피부 증상이 완화되었고, 조절 T세포가 감소하였으며[15], 또다른 연구에서는 마우스에게 *L. casei*를 투여한 결과, 피부에서 조절 T세포가 증가하였다[27]. 하지만 일부 연구에 의하면, 아토피 피부염 환자 대상으로 프로바이오틱스 효능 확인을 위한 메타분석을 실시한 결과, 통계적 유의차가 없었다[28, 29].

Table 1. Effects of probiotics on allergic diseases

알레르기 질환 종류	프로바이오틱스 균주	효과	참고문헌
아토피 피부염	*Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium longum, Lactobacillus casei*	Corticosteroid 사용 감소	[14]
	Bacillus animalis subsp. *lactis* Bb12, *Lactobacillus. rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* La-5	아토피 피부염 발생 감소 및 Th22 세포 감소	[15]
	Lactobacillus paracasei 와 *L. fermentum* 혼합 균주	IL-4 감소, TGF-β, IFN-γ 증가	[16]
	Lactobacillus salivarius	Th1 사이토카인(IL-12, IFN-γ) 감소 및 Th1/Th2 균형 유지	[17]
	Lactobacillus, L. rhamnosus	혈청 내 IgE 감소, Th2 사이토카인 감소 등을 통한 아토피 피부염 증상 호전 및 IFN-γ, IL-10 증가	[18]
	L. rhamnosus GG	IL-10 증가로 인한 아토피 피부염 발병률 감소, 발병 시기 연기	[19]
아토피 습진, 알레르기성 비염 또는 천식	*L. rhamnosus* GG, *B. lactis*	신생아 및 아동의의 아토피 습진 발생률 감소, 민감도 감소	[20]
알부민 알레르기	*L. acidophilus* strain L-92	혈청 IgE, IgA 감소	[21]
알레르기성 천식	*Staphylococcus thermophilus, Lactobacillus fermentum, Zymosan, Saccharomyces cerevisiae*	면역 반응을 통한 알레르기성 천식 예방	[22, 23]
알레르기 및 재발	*Bacillus clausii*	사이토카인 발현 조절(IL-10, TGF-β 증가), 조절 T세포 증가	[24]
알레르기성 비염, 아토피 피부염, 습진 또는 천식	*L. rhamnosus* GG	IL-10 증가로 인해 신생아의 생후 6개월간 아토피 피부염 발병 감소	[25]

2) 알레르기 비염

알레르기 비염에 대한 프로바이오틱스의 효능은 논란이 지속되고 있다. 2014년까지의 알레르기성 비염에 대한 프로바이오틱스의 예방 효과를 제시하기에는 연구가 부족하다고 결론지었다[30]. Giovannini et al.의 연구에서는 *L. casei*가 64명의 미취학 아동의 알레르기성 비염 증상은 완화시켰다고 보고하였다[31]. 하지만 또다른 연구에서는 알레르기성 비염 환자에게 알레르기를 유도하고 *Lactobacillus* GG를 투여한 결과, 증상이 호전되지 않았으며, 알레르기 물질에 대한 알레르기 유도 완화 작용도 나타나지 않았다[32]. PubMed 데이터베이스와 논문 검색 결과, 프로바이오틱스는 알레르기성 비염을 완화시켜주고, 삶의 질을 향상시킨다고 제시하였다. 하지만 프로바이오틱스 섭취군의 혈중 수치 혹은 면역학적 수치에서 유의한 차이가 없었으며, 이러한 결과로 미루어 보아 프로바이오틱스의 알레르기성 비염에 대한 예방 및 치료 효과는 추후 연구가 더욱 이루어져야 한다고 밝혔다[33, 34].

3) 기관지 천식

기관지 천식에 대한 프로바이오틱스의 기능성 확인 연구는 다소 적은 편이며, 그 효능 또한 낮다고 보고된 연구가 다수이다. 하지만 최근 일부 균주가 기관지 천식의 치료 효과가 있는 것으로 나타났는데, *Lactobacillus gasseri* A5가 6-12세의 천식 환자에게서 염증 및 임상 반응의

완화 효과가 있었고, 폐 기능이 향상되었다[35]. 또한 Gutkowski et al.의 연구에서는 *Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus bulgaricus* 혼합물 투여 시, 폐기능 향상 및 IFN-γ와 IL-10의 수치도 증가하였다[36]. 반면 또다른 연구에서는 임산부 또는 1세 이하의 영아 대상으로 프로바이오틱스를 투여하고 천식 예방 효과를 조사한 연구를 모아 메타 분석을 실시한 결과, 통계적 유의차가 없어 예방 효과가 없다고 제시하였다[37]. 또한 아토피 피부염에 효과를 보인 프로바이오틱스는 기관지 천식에 대한 효과가 나타나지 않았다[38]. 또한 Vilagoftis et al.의 보고에 의하면, 기관지 천식에 대한 프로바이오틱스의 1차 예방 연구는 수행된 바 없었으며, 따라서 기관지 천식에 대한 프로바이오틱스의 효과 확인을 위한 더 많은 연구가 필요하다고 밝혔다[39].

4) 식품 알레르기

식품 알레르기는 특정 식품에 대해 면역반응이 과도하게 발현되는 것으로, 유아기 때 우유, 땅콩 등의 단백질 섭취 시 면역 관용이 일어나지 않으면서 알레르기가 생길 수 있다[35]. 이는 장내 면역 체계가 불안정하여 나타난 것으로, 프로바이오틱스의 주요 기능성으로 알려진 장 상피의 장벽 유지, 장 염증 반응 억제 및 점막의 IgA 생성, 내성 면역 반응 등을 통해 완화될 것으로 판단된다[40, 41]. 최근 한 연구에서는 땅콩 알레르기 환자에게 *Lactobacillus rhamnosus*와 peanut oral immunotheraphy 동시 투여 시 IgE 수치가 감소했고, 89.7%가 치료 효과를 나타냈다[42]. 또한 *L. rhamnosus* GG와 단백질이 완전히 가수분해된 우유 투여 시, 면역 관용을 나타낸 유아는 80%에 달했다[43]. 하지만 대부분의 식품 알레르기 치료에 대한 프로바이오틱스의 효능 연구 결과는 그 효과가 낮은 것으로 나타났다[44, 45]. Castellazzi et al.의 연구에서는 계란 또는 우유에 알레르기가 있는 학생을 대상으로 3개월간 프로바이오틱스를 투여하였으나, 면역 반응 또는 알레르기 완화 반응에 효과가 나타나지 않았다. 따라서 식품 알레르기에 대한 프로바이오틱스의 기능성 확인 연구는 추가적인 연구를 통해 명확히 증명할 필요가 있다[46].

3. 프로바이오틱스의 안전성

프로바이오틱스의 알레르기성 질환에 대한 예방 및 치료 효과는 위에서 기술한 바와 같이 일부 효능이 있지만, 아직 결론을 도출하기 이르다. 일부 연구에서는 프로바이오틱스가 소화기관 내에서 히스타민을 생산하고[47], 과량의 생산된 히스타민은 알레르기와 유사한 증상을 나타내는 연구 결과가 있으며[48], 이러한 이유로 피부 발진 및 알레르기 질환 등으로 이어지는 부작용이라고 볼 수 있다. Cuello-Garcia et al.의 연구에서 29명의 무작위 대조 시험 결과, 프로바이오틱스가 알레르기성 질환 예방에 유의차가 없음을 나타냈다[30]. 또한, 최근 연구에서는 프로바이오틱스의 대표 균주 중 하나인 *Bifidobacterium adoloscentis* 가 IL-17을 증가시켜 염증성 장질환(IBD; inflammatory bowel disease)과 류머티스 관절염을 야기할 수 있음을 제시했다[49]. 유럽의 EFSA와 미국 FDA에서는 프로바이오틱스를 건강기능식품 보충제로만 허용하고 있으며, 특히 미국 소아과학회, 국립 알레르기 및 전염병 연구소, 유럽 알레르기 및 임상 면역 학회, 유럽 소아 소화기 학회, UN/WHO의 FAO 등의 규제 기관에서는 프로바이오틱스를 알레르기 질환의 1차 예방제로 사용하지 말 것을 권고하였다[50]. 또한 2002년 WHO와 FAO에서 발표한 프로바이오틱스의 4가지 주요 부작용으로는 전신 감염, 유해 대사 작용, 민감한 개인의 면역 과도 반응 및 유전자 변형 등이 제시되었다[51].

결 론

최근 몇 년간 프로바이오틱스 시장은 급격한 성장률로 확대되고 있으며, 다양한 기능성을 가진

프로바이오틱스 제품이 출시되고 있다. 위의 다양한 연구 결과로 미루어 보아, 프로바이오틱스는 다양한 알레르기성 질환에 대해 잠재적으로 치료 및 예방 효과가 있는 것을 확인하였다. 하지만 대부분의 연구는 일부 균주에 대해서만 효과를 확인했으며, 효과가 나타나지 않은 연구도 다수 존재하였다. 따라서 알레르기성 질환에 대한 프로바이오틱스의 기능성을 일반화하기에는 타당하다고 판단하기에 부족하며, 추가적인 연구를 통해 입증해야 할 것으로 판단된다. 또한 프로바이오틱스는 Th1, Th2, 조절 T세포 등의 세포성 면역 반응을 조절하여 균형을 유지하는 것은 일반적으로 잘 알려져 있지만, 이와 알레르기성 질환과의 정확한 작용 기전에 대해서는 연구가 이루어지지 않았다. 따라서 추후 연구에서는 프로바이오틱스의 알레르기성 질환 완화 작용에 영향을 미치는 기전을 확인할 필요가 있다고 사료된다.

Conflict of Interest

The authors declare no potential conflict of interest.

References

1. FAO, WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food [Internet]. 2002 [cited 2019 Jun 15]. Available from: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
2. Klein G, Pack A, Bonaparte C, Reuter G. Taxonomy and physiology of probiotic lactic acid bacteria. Int J Food Microbiol. 1998;41:103-125.
3. Prakash S, Tomaro-Duchesneau C, Saha S, Rodes L, Kahouli I, Malhotra M. Probiotics for the prevention and treatment of allergies, with an emphasis on mode of delivery and mechanism of action. Curr Pharm Des. 2014;20:1025-1037.
4. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9:565-576.
5. Ministry of Food and Drug Safety. Report of health functional food abnormal cases [Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 15]. Available from: http://www.foodsafetykorea.go.kr/minwon/sideeffect/stats.do
6. Hwang JS, Im SH. Probiotics as an immune modulator for allergic disorders. Pediatr Allergy Respir Dis. 2012;22:325-335.
7. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;85:9-21.
8. Belardelli F. Role of interferons and other cytokines in the regulation of the immune response. APMIS. 1995;103:161-179.
9. Winkler P, Ghadimi D, Schrezenmeir J, Kraehenbuhl JP. Molecular and cellular basis of microflora-host interactions. J Nutr. 2007;137:756S-772S.
10. Toh ZQ, Anzela A, Tang ML, Licciardi PV. Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease. Front Pharmacol. 2012;3:171.
11. McLoughlin RM, Mills KH. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2011;

127:1097-1107.
12. D'Arienzo R, Maurano F, Lavermicocca P, Ricca E, Rossi M. Modulation of the immune response by probiotic strains in a mouse model of gluten sensitivity. Cytokine. 2009; 48:254-259.
13. Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. J Leukoc Biol. 2011;89:685-695.
14. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafa-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, et al. Effect of oral administration of a mixture of probiotic strains on SCORAD index and use of topical steroids in young patients with moderate atopic dermatitis: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol. 2018;154:37-43.
15. Rø ADB, Simpson MR, Rø TB, Storrø O, Johnsen R, Videm V, et al. Reduced Th22 cell proportion and prevention of atopic dermatitis in infants following maternal probiotic supplementation. Clin Exp Allergy. 2017;47:1014-1021.
16. Wang IJ, Wang JY. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. Clin Exp Allergy. 2015;45:779-787.
17. Drago L, Iemoli E, Rodighiero V, Nicola L, De Vecchi E, Piconi S. Effects of *Lactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) treatment on adult atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled study. Int J Immunopathol Pharmacol. 2011;24: 1037-1048.
18. Tanaka A, Jung K, Benyacoub J, Prioult G, Okamoto N, Ohmori K, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 prevents development of atopic dermatitis in NC/NgaTnd mice possibly by modulating local production of IFN-gamma. Exp Dermatol. 2009;18:1022-1027.
19. Sawada J, Morita H, Tanaka A, Salminen S, He F, Matsuda H. Ingestion of heat-treated *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents development of atopic dermatitis in NC/Nga mice. Clin Exp Allergy. 2007;37:296-303.
20. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2001;357:1076-1079.
21. Torii A, Torii S, Fujiwara S, Tanaka H, Inagaki N, Nagai H. *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 regulates the production of Th1 cytokine as well as Th2 cytokines. Allergol Int. 2007;56:293-301.
22. Fonseca VMB, Milani TMS, Prado R, Bonato VLD, Ramos SG, Martins FS, et al. Oral administration of *Saccharomyces cerevisiae* UFMG A-905 prevents allergic asthma in mice. Respirology. 2017;22:905-912.
23. Sadakane K, Ichinose T, Nishikawa M, Takano H, Shibamoto T. Co-exposure to zymosan A and heat-inactivated Asian sand dust exacerbates ovalbumin-induced murine lung eosinophilia. Allergy Asthma Clin Immunol. 2016;12:48.
24. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca MA. *Bacillus clausii* exerts immuno-modulatory activity in allergic subjects: a pilot study. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2005;37:129-134.

25. Chouraqui JP, Dupont C, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Darmaun D, et al. Feeding during the first months of life and prevention of allergy. Arch Pediatr. 2008;15:431-442.
26. Shin JH, Chung MJ, Seo JG. A multistrain probiotic formulation attenuates skin symptoms of atopic dermatitis in a mouse model through the generation of CD4+Foxp3+T cells. Food Nutr Res. 2016;60:32550.
27. Hoeppli RE, Wu D, Cook L, Levings MK. The environment of regulatory T cell biology: cytokines, metabolites, and the microbiome. Fron Immunol. 2015;6:61.
28. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, 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;21:386-393.
29. Tang ML, Lahtinen SJ, Boyle RJ. Probiotics and prebiotics: clinical effects in allergic disease. Curr Opin Pediatr. 2010;22:626-634.
30. Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol. 2015;136:952-961.
31. Giovannini M, Agostoni C, Riva E, Salvini F, Ruscitto A, Zuccotti GV, et al. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. Pediatr Res. 2007;62:215-220.
32. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. Allergy. 2002;57:243-246.
33. Yang G, Liu ZG, Yang PC. Treatment of allergic rhinitis with probiotics: an alternative approach. N Am J Med Sci. 2013;5:465-468.
34. Das RR, Singh M, Shafiq N. Probiotics in treatment of allergic rhinitis. World Allergy Organ J. 2010;3:239-244.
35. Chen YS, Jan RL, Lin YL, Chen HH, Wang JY. Randomized placebo-controlled trial of *Lactobacillus* on asthmatic children with allergic rhinitis. Pediatr Pulmonol. 2010;45:1111-1120.
36. Gutkowski P, Madaliński K, Grek M, Dmeńska H, Syczewska M, Michałkiewicz J. Effect of orally administered probiotic strains *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in children with atopic asthma. Cent Eur J Immunol. 2010;35:233-238.
37. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, Ramsey CD, Becker AB, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;347:6471.
38. Simpson MR, Dotterud CK, Storrø O, Johnsen R, Øien T. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. BMC Dermatol. 2015;15:13.
39. Vliagoftis H, Kouranos VD, Betsi GI, Falagas ME. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. Ann

Allergy Asthma Immunol. 2008;101:570-579.
40. Ismail IH, Licciardi PV, Tang ML. Probiotic effects in allergic disease. J Paediatr Child Health. 2013;49:709-715.
41. del Giudice MM, Leonardi S, Maiello N, Brunese FP. Food allergy and probiotics in childhood. J Clin Gastroenterol. 2010;44:22-25.
42. Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, Tey D, Robinson M, Su EL, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:737-744.
43. Canani RB, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. J Pediatr. 2013;163:771-777.
44. Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE, de Ruiter LF, Samsom JN, Hop W, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1448-1454.
45. Flinterman AE, Knol EF, van Ieperen-van Dijk AG, Timmerman HM, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Probiotics have a different immunomodulatory potential *in vitro* versus *ex vivo* upon oral administration in children with food allergy. Int Arch Allergy Immunol. 2007;143:237-244.
46. Castellazzi AM, Valsecchi C, Caimmi S, Licari A, Marseglia A, Leoni MC, et al. Probiotics and food allergy. Ital J Pediatr. 2013;39:47.
47. Pugin B, Barcik W, Westermann P, Heider A, Wawrzyniak M, Hellings P, et al. A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines. Microb Ecol Health Dis. 2017;28:1353881.
48. Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20:467-483.
49. Tan TG, Sefik E, Geva-Zatorsky N, Kua L, Naskar D, Teng F, et al. Identifying species of symbiont bacteria from the human gut that, alone, can induce intestinal Th17 cells in mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2016;113:E8141-E8150.
50. West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy: role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. Allergol Int. 2017;66:529-538.
51. Doron S, Snydman DR. Risk and safety of probiotics. Clin Infect Dis. 2015;60:S129-S134.