

## SACCHAROMYCES CEREVISIAE VAR. BOULARDII W ZESPOLE JELITA DRAŻLIWEGO

Przemysław Gałązka<sup>1</sup>, Aleksandra Baska<sup>2</sup>, Jakub Kazik<sup>2\*</sup>, Kamil Leis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Kliniczny Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Dzieci i Młodzieży, Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Wpłynęło w sierpniu 2019 r., zaakceptowano w lutym 2020 r.

**Streszczenie:** Probiotyki to organizmy należące do grzybów lub bakterii, wpływające m. in. na prawidłową florę bakteryjną w świetle przewodu pokarmowego oraz redukujące stan zapalny. Znajdują one zastosowanie w wielu chorobach, takich jak alergie pokarmowe, biegunki, choroby autoimmunologiczne czy zespół jelita drażliwego (IBS), którego występowanie w populacji światowej wynosi ponad 10%. Z racji braku odpowiedniej farmakoterapii, skutkującej pełnym wyleczeniem, preparaty probiotyczne, wpływające na redukcję objawów stanowią jedne z najczęściej podawanych środków. Wśród nich wysoką skutecznością w walce z IBS charakteryzuje się drożdżak *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*. Wyróżnia się trzy sposoby działania tego probiotyku: przeciwdrobnoustrojowe (bezpośrednie oraz redukujące produkowane toksyny), troficzne oraz przeciwzapalne.

1. Wprowadzenie. 2. Zespół jelita drażliwego. 3. Historia. 4. Morfologia. 5. Mechanizm działania. 5.1. Działanie w świetle jelita. 5.2. Działanie troficzne. 5.3. Działanie przeciwzapalne na błonę śluzową. 6. Taksonomia. 7. Probiotyki. 8. Podsumowanie

### SACCHAROMYCES CEREVISIAE VAR. BOULARDII IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME

**Abstract:** Probiotics are organisms which belong to the fungi or bacteria groups and affect e.g., bacterial flora in the intestine or inflammation site by reduction of the condition. They are applied in many cases, such as food allergies, diarrhea, autoimmune disorders, and irritable bowel syndrome (IBS) that affects 10% of the world population. Due to the lack of proper pharmacological treatment which would result in complete remission, probiotic preparations which lead to a reduction of the symptoms are one of the most often used drugs. Among them, *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* has a high efficacy of IBS treatment. There are three main mechanisms of action of this probiotic: antimicrobial activity (direct or anti-toxin), trophic activity, and anti-inflammatory activity.

1. Introduction. 2. Irritable bowel syndrome. 3. History. 4. Morphology. 5. Mechanism of action. 5.1. Luminal action. 5.2. Trophic action. 5.3. Anti-inflammatory action. 6. Taxonomy. 7. Probiotics. 8. Summary

**Słowa kluczowe:** probiotyki, *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*, zespół jelita drażliwego

**Key words:** probiotics, *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*, irritable bowel syndrome

## 1. Wprowadzenie

Zespół jelita drażliwego jest przewlekłą chorobą układu pokarmowego, objawiającą się zmianą rytmu wypróżnień oraz bólami brzucha. Szacuje się, że występuje ona u około 10% populacji. Obecnie, zgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej nie istnieje terapia przynosząca całkowite wyleczenie z choroby. Stosuje się jedynie środki poprawiające jakość życia i redukujące ból. Możemy do nich zaliczyć odpowiednią dietę czy stosowanie preparatów zawierających probiotyki. Wśród organizmów tych wyróżnić należy drożdże *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* (*S. boulardii*) posiadające udowodnioną na podstawie wielu badań wysoką skuteczność w terapii IBS (irritable bowel syndrome). Ich działanie można podzielić na trzy rodzaje,

do których zalicza się: działanie troficzne, działanie w świetle jelita (przeciwko drobnoustrojom) oraz działanie przeciwzapalne.

## 2. Zespół jelita drażliwego

Zespół jelita drażliwego (IBS) to przewlekła choroba układu pokarmowego, należąca do funkcjonalnych zaburzeń żołądkowo-jelitowych (functional gastrointestinal disorder – FGID) [65] i dotycząca 11,2% populacji [59] lub według innych źródeł 5–10% [28]. Objawia się ona bólami brzucha, wzdęciami, uczuciem dyskomfortu oraz zmianą konsystencji oddawanego stolca. W chorobie tej występują także objawy psychiatryczne, jak np. objawy depresyjne czy lękowe.

\* Autor korespondencyjny: Jakub Kazik, Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Jagiellońska 13, 85-067 Bydgoszcz; e-mail: jakub.tomasz.kazik@gmail.com

Wyróżnia się trzy typy choroby: IBS-D, czyli postać z przewlekłą biegunką, IBS-C – postać z występowaniem zaparć oraz IBS-M – tzw. postać mieszana [29].

Patofizjologia choroby nie została jeszcze poznana [59]. Jedną z hipotez są zmiany w obrębie neuroendokrynnych peptydów, znajdujących się w żołądku oraz jelitach [28]. Te z kolei wpływają na nadwrażliwość przewodu pokarmowego oraz na zaburzenia procesów trawienia. Zgodnie z kolejną hipotezą wpływ na rozwój choroby mają: nieprawidłowa motoryka jelit, zaburzenia w funkcjonowaniu autonomicznego układu nerwowego oraz wrażliwość przewodu pokarmowego [39]. Inne dane, dostępne w piśmiennictwie mówią, że rolę w powstawaniu zespołu jelita drażliwego odgrywają interakcje w obrębie układów: hormonalnego, nerwowego oraz odpornościowego. Ci sami autorzy podkreślają, iż stres stanowi jedną z najważniejszych przyczyn pojawienia się choroby, powodując wzrost stężenia kortyzolu czy wpływając na mikrobiom organizmu [59]. Do innych czynników zaliczają oni także infekcje pokarmowe, zapalenia, urazy, alergie pokarmowe, a także czynniki genetyczne.

Carter i wsp. dokonali analizy 440 822 osób w wieku 18–39 lat, w której oszacowano częstość występowania zespołu jelita drażliwego na 221:100 000 osobolat [13]. Inne badanie kohortowe, opublikowane w 2017 roku dotyczyło 5 986 osób w wieku 18–50 lat i wskazywało na częstość zachorowań na poziomie 15,4% [43]. Canavan i wsp. natomiast twierdzą, iż zespół jelita drażliwego dotyczy 11% światowej populacji, a zachorowania częściej odnotowuje się u kobiet (około 1,5–3 razy częściej), jednak zachorowania te nie mają związku z wiekiem, a jedynie około 30% osób, u których występują objawy zgłasza się po pomoc do lekarza [12, 25]. Badacze ci wskazują Europę, Amerykę Północną oraz Azję Południowo-Wschodnią jako główne obszary zachorowań.

Kryteria rozpoznania zespołu jelita drażliwego określają kryteria rzymskie IV, wprowadzone w maju 2016 roku, stanowiące aktualizację kryteriów rzymskich III z 2006 roku [24, 65]. Zgodnie z nowymi wytycznymi IBS diagnozuje się, gdy ból występuje co najmniej jeden dzień w tygodniu, trwa od co najmniej trzech miesięcy i spełnia dwa lub trzy warunki: towarzyszy mu zmiana konsystencji oddawanego stolca, zmiana rytmu defekacji lub jest on związany z wypróżnianiem [52].

W diagnostyce zespołu jelita drażliwego funkcjonują także kryteria Manninga z 1978 roku oraz Kruis system z 1984 roku. Pierwszy z nich opierał się na 6 cechach choroby, wybranych na podstawie analiz spośród 15 początkowych. Drugi natomiast polegał na połączeniu objawów alarmowych z charakterystyką choroby, dających wynik punktowy. Jeśli wynosił on powyżej 44 punkty, rozpoznawano wówczas IBS [23, 44, 47].

Inną z metod diagnostycznych zespołu jelita drażliwego jest ustalenie poziomu chromograniny A [28].

Białko to występuje w komórkach neuroendokrynnych. Marker charakteryzuje się wysoką swoistością i czułością. Związek jest również wykorzystywany w diagnostyce rakowiaków przewodu pokarmowego [53], raków prostaty, trzustki, okrężnicy, jajnika lub piersi [75]. Podwyższony poziom chromograniny jest również obserwowany w guzie chromochłonnym [17].

### 3. Historia

Gatunek *Saccharomyces boulardii* został odkryty przez francuskiego mikrobiologa Henri Boularda w 1920 roku, gdy ten poszukiwał nowych odmian drożdży, które mogłyby być użyte w procesie fermentacji. W czasie swoich podróży do Indochin, zaobserwował, że tubylcy pijący specjalną odmianę herbaty ze skórek liczi i mangostanu nie ulegali panującej wówczas epidemii cholery. Boulardowi udało się wyizolować gatunek drożdży, które nazwał *Saccharomyces boulardii*. Patent na drożdże został wykupiony w roku 1947 przez Laboratories Biocodex, które rozpoczęło badania naukowe oraz produkcję. Od tego czasu zainteresowanie drożdżakiem znacznie wzrosło [9, 48, 49, 61].

### 4. Morfologia

Szczep *S. boulardii* jest drożdżakiem, należącym do eukariontów. Jego ściana jest zbudowana z chityny, mannozy i glukanu, a jej grubość wynosi średnio 4,18 µm dla komórek haploidalnych lub 5,3 µm dla komórek diploidalnych. W stanie stacjonarnym drożdże mają tendencję do flokulacji (kłaczkowania), w przebiegu której białka lektyno-podobne (tzw. flokuliny) wystają ze ściany komórkowej grzyba i wybiórczo łączą się z resztami mannozy obecnymi w ścianie komórkowej innych komórek drożdża. Dodatek wolnej mannozy do medium może więc wpływać na zdolności *S. boulardii* do adhezji. Optymalne do jego rozwoju pH wynosi 4,5–6,5, natomiast temperatura około 37°C, zarówno w warunkach *in vivo*, jak i *in vitro*. Jest niezdolny do transmisji materiału genetycznego oraz odporny na antybiotyki i proteolizę [8, 18, 26, 27, 41, 51, 72]. Jako drożdżak wchodzi w interakcje z innymi mikroorganizmami: symbiozę, mutualizm, parazytyzm i konkurencję. Rozmnaża się zarówno bezpłciowo, jak i płciowo [61].

Gatunek *S. boulardii* jest jedynym probiotykiem drożdżowym, który znalazł zastosowanie podczas przeprowadzonych badań. Wykazuje on stosunkową odporność na kwaśne środowisko i żółć, ginie w temperaturze wynoszącej około 55–60°C oraz toleruje 20% stężenie alkoholu [18, 26, 41, 51].

Drożdżak *S. boulardii* dociera do organu docelowego, jakim jest jelito. Mimo że większość mikroorga-

nizmów zostaje zniszczona (szacuje się, że ilość ta jest 100–1000x mniejsza od dawki doustnej), przetrwałe drożdżaki są zdolne do wywołania odpowiedzi organizmu. Osiąga odpowiednie stężenie w ciągu 3 dni od zastosowania, a efekt zanika po 3–5 dniach od przerwania kuracji. Czas półtrwania *S. boulardii* szacuje się na 6 godzin. Niektóre formy błonnika (m.in. ziarna i łupiny babki jajowatej) mogą zwiększać ilość *S. boulardii* w jelicie [41, 48].

## 5. Mechanizm działania

W jelicie zajęтым przez bakterie dochodzi do produkcji toksyn, które zwiększają sekrecję wody do jego światła. Bakterie zajmują śluzówkę jelita, niszcząc połączenia szczelinowe, podczas gdy wirusy doprowadzają do martwicy dojrzałych enterocytów. W kosmkach jelita dochodzi do rozkładu disacharydaz, co w konsekwencji powoduje biegunkę osmotyczną, jednocześnie rozwija się proces zapalny oraz spada produkcja IgA. Co więcej, mikrobiota ulega wyniszczeniu przy stosowaniu antybiotykoterapii [49].

Probiotyk jest dostarczany do narządu docelowego w niezmienionej formie, dzięki odporności na ekstremalne warunki, takie jak niskie pH, enzymy żołądkowe czy sole żółciowe. Części drożdżaków udaje się przetrwać, a po dostaniu się do jelita wykazują trzy główne mechanizmy działania: działanie w świetle jelita, działanie troficzne oraz działanie przeciwzapalne na błonę śluzową [3, 49] (Tabela I).

### 5.1. Działanie w świetle jelita

W świetle jelita *S. boulardii* wykazuje aktywność przeciwko drobnoustrojom poprzez inhibicję wzrostu bakterii i pasożytów, redukcję translokacji tych patogenów, neutralizację czynników zjadliwości bakterii oraz uniemożliwianie przylegania do komórek gospodarza. *S. boulardii* przylączy się do szczepów bakterii Gram-ujemnych, takich jak *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* ser. Typhimurium i *S. enterica*

subsp. *enterica* ser. Typhi, nie pozwalając im na adhezję do ściany jelita i inwazję tkanek gospodarza. Jak się okazuje, te enteropatogenne drobnoustroje same wykazują podatność wobec *S. boulardii*: szczep enteropatogeny *E. coli* (EPEC) wiąże się bezpośrednio do powierzchni drożdżaka zamiast do enterocytów, podobnie jak *S. enterica* subsp. *enterica* ser. Typhimurium wykazująca chemotaksję wobec *S. boulardii*. Ponadto, *S. boulardii* wywiera wpływ hamujący na wzrost niektórych gatunków, takich jak gatunki *Aeromonas* produkujące hemolizynę (np. *Aeromonas hydrophila*), *S. enterica* subsp. *enterica* ser. Typhimurium, *Yersinia enterocolitica* czy *Candida albicans*. Dodatkowo, drożdżak wspomaga zachowanie fizjologii enterocytów, między innymi poprzez zachowywanie międzykomórkowych połączeń szczelinowych, uniemożliwiających wniknięcie patogenów do wnętrza komórek oraz wytwarzanie gęstej warstwy wydzieliny ochronnej [2, 5, 8, 37, 41, 48, 49, 51, 58, 69, 71, 72]. Międzykomórkowe połączenia szczelinowe mogą być utrzymane dzięki ciągłej ekspresji E-kadheryny na powierzchni komórek. Wchłonięta w procesie endocytozy E-kadheryna jest skutecznie ponownie przekazywana na powierzchnię enterocytów, co odnawia połączenia szczelinowe i wzmacnia barierę jelitową [70]. Gęsty śluz natomiast umożliwia *S. boulardii* wzrost i budowanie ochronnych, przeplatanych warstw, utrudniających patogenom dotarcie do warstwy śluzowej jelita [51].

Oprócz bezpośredniego działania bójczego *S. boulardii* skutecznie zwalcza toksyny bezpośrednio je proteolizując, stymulując produkcję przeciwciał przeciwko nim oraz blokując miejsca receptorowe dla toksyn. Przykładami są inaktywacja toksyny cholery, defosforylacja LPS *E. coli* oraz wydzielanie proteaz działających antagonizacyjnie wobec toksyn A i B *C. difficile* [49, 51, 58]. Co więcej, *S. boulardii* neutralizuje toksynę A dzięki inaktywacji szlaków ERK1/2 i JNK/SAPK oraz intensyfikację produkcji specyficznej wobec tej toksyny IgA [56]. W infekcjach związanych z *Shigella flexneri* drożdżak ten uszczelnia barierę jelitową, zapobiega procesom zapalnym poprzez zmniejszenie stężenia ERK, IL-8 oraz zapobieganie aktywacji NF-κB i migracji

Tabela I  
Mechanizmy działania *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*

Działanie <i>S. boulardii</i>		
w świetle jelita	troficzne	przeciwzapalne na błonę śluzową
<ul style="list-style-type: none"> <li>– działanie przeciw toksynom drobnoustrojów</li> <li>– działanie bezpośrednio przeciw drobnoustrojom</li> <li>– wpływ na florę jelitową</li> <li>– aktywność metaboliczna (zwiększenie ilości krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– wpływ na aktywność enzymatyczną (poliaminy)</li> <li>– regulacja ekspresji receptorów serotoninowych</li> <li>– wzmaganie odpowiedzi immunologicznej poprzez zwiększanie stężenia IgA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– działanie na sygnały komórkowe i zmniejszenie syntezy cytokin prozapalnych</li> </ul>

leukocytów. Jednocześnie nie zmniejsza populacji *Shigella* [58]. Udowodniono też, że *S. boulardii* zwiększa ilość krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych w jelicie, których liczba podczas procesu zapalnego jest ograniczona. W efekcie dochodzi do zmiany składu kału oraz przyspieszenia odbudowy naturalnej mikrobioty jelita [41, 48, 49, 51].

## 5.2. Działanie troficzne

W przebiegu doustnego przyjmowania *S. boulardii* nie dochodzi do morfologicznej przebudowy jelita; brak jest różnic w wysokości kosmków, głębokości krypt jelitowych, czy infiltracji komórkowej błony właściwej [10]. Dochodzi natomiast do wydzielania sperminy i spermidyny, czyli poliamin, które wspomagają proces proliferacji, różnicowania oraz dojrzewania enterocytów. To one prowadzą do wzrostu wydzielania enzymów mikrosmków jelitowych, takich jak sacharaza, aminopeptydaza i trehalaza oraz wzmożonej sekrecji IgA w jelicie czczym i krętym, zwiększonej produkcji receptorów dla polimerycznych immunoglobulin na komórkach krypt jelitowych i znaczącego wzrostu stężenia kotransportera glukozy zależnego od sodu (SGLT-1) (stymulowane zwiększonym wchłanianiem D-glukozy przez pęcherzyki rąbka szczoteczkowego) [9–11, 19, 41, 49, 51]. Oprócz egzogenego działania, poliaminy te biorą też udział w regulacji czynników transkrypcyjnych i ekspresji genów. Spermina i spermidyna dzięki swoim ładunkom polikationowym łączą się bezpośrednio z jonami DNA o ujemnym ładunku ( $\text{PO}_4^-$ ) i umożliwiają formację potrójnej struktury DNA i regulację czynników transkrypcyjnych dla czynników wzrostu [10].

Probiotyk *S. boulardii* wpływa także na ekspresję receptorów serotoninowych (SERT) na nabłonku komórek jelitowych. SERT, czyli transbłonowe białka transportowe, przenoszą do wnętrza komórki nadmiar 5-hydroksytryptaminy (serotoniny, 5-HT), która odpowiedzialna jest za regulację motoryki jelit. Drożdżak, poprzez swój wpływ na SERT, zmniejsza perystaltykę jelit i ilość wypróżnień [31].

Działanie troficzne polega także na zmniejszeniu stanu zapalnego błony śluzowej jelita, przywróceniu równowagi osmotycznej (poprzez zmniejszoną aktywność cykazy adenylanowej, zmniejszenie produkcji cAMP i następowy spadek sekrecji jonów chlorkowych) oraz stymulacji produkcji białka i energii [5, 19, 41, 49, 51]. Szczep *S. boulardii* zmniejsza ilość zainfekowanych komórek, zapobiega apoptozie i syntezie TNF- $\alpha$ , a stymuluje wydzielanie czynników mitogennych, które umożliwią odnowienie warstwy komórek jelita. Dodatkowo, dochodzi do zwiększenia wydzielania enzymów i glikoprotein warstwy szczoteczkowej, a także powstrzymania hiperplazji krypt [41].

## 5.3 Działanie przeciwzapalne na błonę śluzową

Gatunek *S. boulardii* reguluje procesy immunologiczne, zarówno w świetle jelita, jak i w całym organizmie, działając jako inhibitor procesów prozapalnych oraz stymulator odpowiedzi immunologicznej (aktywacja dopełniacza oraz migracja monocytów i granulocytów) [8,49,68]. Komórki drożdżowe są źródłem  $\beta(1,3)$ D-glukanu, które mają zdolność do pobudzania układu immunologicznego – glukany przyłączają się do specyficznego receptora na komórkach dendrytycznych (dektyna-1), a także do receptorów na komórkach wrodzonego układu immunologicznego (receptory Toll podobne, receptor 3 dopełniacza) [51]. W badaniach na myszach, *S. boulardii* zwiększa liczbę komórek Kupffera (makrofagi wątrobowe) oraz stężenie immunoglobuliny M (IgM) w surowicy, co podnosi efektywność fagocytozy bakterii. Może podwyższać stężenie wydzielniczej immunoglobuliny A (IgA), a także G (IgG) przeciwko toksynom A i B *C. difficile*. Co więcej, zmniejsza stan zapalny poprzez uwięzienie limfocytów T pomocniczych produkujących interferon  $\gamma$  w węzłach chłonnych krezkowych. Dzięki temu ogranicza limfocytarny naciek zapalny i produkcję cytokin prozapalnych w jelitach [21, 49, 64, 68, 71]. Dochodzi też do stymulacji regulatorowych limfocytów T (ekspresja transformującego czynnika wzrostu beta TGF- $\beta$ , który redukuje proces zapalny) i modyfikacji adherencji limfocytów do komórek endotelialnych, czyli usprawnienia toczenia się komórek i adhezji [41, 66]. Drożdżak *S. boulardii* jest odpowiedzialny za wysokie stężenia kostymulujących cząsteczek CD80 i CD86, które są charakterystyczne dla dojrzałych komórek dendrytycznych (DC). DC są natomiast odpowiedzialne za produkcję cytokin, takich jak IL-12, IL-6, TNF- $\alpha$  czy IL-10 [68].

Chen i wsp. w 2006 roku opublikowali pracę, która dowodzi, że *S. boulardii* wzmacnia produkcję drobnocząsteczkowych rozpuszczalnych czynników, które blokują aktywację NF- $\kappa$ B i kinaz ERK1/2 oraz MAP odpowiedzialnych za ekspresję genów IL-8 w komórkach nabłonkowych jelita i monocytach. Spadek tej prozapalnej interleukiny (IL-8) umożliwia kontrolę procesu zapalnego. Abbas i wsp. w 2014 roku przeprowadzili badanie mające na celu zbadanie ilości interleukin prozapalnych w jelicie i krwi pacjentów po leczeniu IBS za pomocą *S. boulardii*. U chorych tych po 6-tygodniowym leczeniu znacznie spadło stężenie cytokin prozapalnych IL-8 i TNF- $\alpha$  zarówno we krwi jak i nabłonku jelita, a także wzrosło stężenie przeciwzapalnych IL-10 [1, 8, 14, 49]. Dodatkowo można zaobserwować spadek stężenia tlenku azotu (NO) i inhibicję produkcji indukwalnych syntaz NO (NOS) (NO, odpowiedzialne za większą przepuszczalność naczyń i uszkodzenia tkanek, jest podwyższone w stanach zapalnych jelit) [41, 50, 67].



Najnowsze techniki, szacujące ilość szczepów bakteryjnych w jelicie człowieka na 40 000, wykazują, że po antybiotykoterapii mikrobiota odnawia się w przeciągu 6–8 tygodni. Gatunek *S. boulardii* przyspiesza to odnawianie, a u zdrowego człowieka nie wykazano jego interakcji z innymi, naturalnie występującymi szczepami bakterii. Dodatkowo wywiera pozytywny wpływ na odnowę naturalnego mikrobiomu, gdyż tworzy on odpowiednie warunki do jej rozwoju, między innymi poprzez działanie ochronne na warstwę śluzową jelita [49, 51]. Może też wykazywać właściwości antykanцерogenne [56]. Sugeruje się jednak, aby nie używać probiotyków zawierających *S. boulardii* u chorych z ciężką immunosupresją bądź neutropenią [46].

## 6. Taksonomia

Wśród organizmów probiotycznych wyróżniamy bakterie oraz drożdże. Mikroorganizmy bakteryjne charakteryzują się budową prokariotyczną w przeciwieństwie do drożdży, które przynależą do jądrowców inaczej nazywanych eukariotami. Drożdże to organizmy należące do królestwa grzybów (*Fungi*), w systematyce klasyfikowane jako typ – workowce (*Ascomycota*), klasa – drożdżaki (*Saccharomycetes*), rząd – drożdżakowce (*Saccharomycetales*), rodzina – drożdżakowate (*Saccharomycetaceae*) [18, 35, 49].

Probiotyki drożdżowe ze względu na swoją przynależność do eukariotów różnią się od, należących do prokariotów, probiotyków bakteryjnych pod względem struktury fizjologicznej (np. rodzaj materiału genetycznego, obecność organeli komórkowych takich jak m.in. aparat Golgiego czy mitochondria) oraz większym rozmiarem komórki. Ponadto, antybiotyki nie wywierają na nie wpływu, a drożdże nie nabywają genów oporności na antybiotyki [18, 49].

Z biegiem czasu przynależność taksonomiczna *S. boulardii* była poddawana dyskusjom czy ze względu na swoje podobieństwo gatunek ten nie powinien zostać uznany za odmianę *S. cerevisiae*. Pierwsze badania, które zostały przeprowadzone przy pomocy PCR wykazały brak możliwości odróżnienia *S. boulardii* od innych szczepów *S. cerevisiae*, jednakże dzięki zastosowaniu nowocześniejszych metod (np. analizy polimorfizmu mikrosatelit) w kolejnych próbach dowiedziono, że *S. boulardii* wyróżnia się pod względem fizjologicznym, metabolicznym (wyższa optymalna temperatura wzrostu, a także większa odporność na kwasowy zakres pH w porównaniu do *S. cerevisiae*), a także poprzez swoje działanie antypatogenowe [49]. Obecnie według Międzynarodowego Kodeksu Nomenklatury Botanicznej *S. boulardii* powinno się nazywać *S. cerevisiae* var. *boulardii*, chociaż zaznacza się, że mała możliwość krzyżowania się z innymi odmianami

najprawdopodobniej w toku ewolucji doprowadzi do powstania odrębnego gatunku [36].

## 7. Probiotyki

Słowo „probiotyki” wywodzi się z języka greckiego i oznacza „dla życia”, a więc zgodnie z tym założeniem preparaty probiotyczne powinny korzystnie wpływać na zdrowie gospodarza. Ponad 100 lat temu uważał tak laureat nagrody Nobla – Ilja Miecznikow, który twierdził, że suplementacja pałeczkami kwasu mlekowego może wydłużyć czas życia człowieka [38, 60, 62]. Pierwszy raz termin „probiotyki” został użyty w 1953 roku przez Kollath’a w opisie suplementów pochodzenia zarówno organicznego jak i nieorganicznego, które uważano, że poprawiają stan zdrowia pacjentów w stanie niedożywienia. Na przestrzeni lat definicja probiotyków ulegała systematycznym zmianom. Obecnie stosowana definicja probiotyków została zaproponowana przez Roya Fuller’a, który opisuje je jako „żywe mikroorganizmy wpływające korzystnie na organizm gospodarza poprzez poprawę równowagi w obrębie mikrobioty jelitowej [30].

Mikroorganizmy wchodzące w skład mikrobioty, mimo faktu, że nie posiadają pewnych cech, warunkujących inwazyjność, charakterystycznych dla drobnoustrojów chorobotwórczych zachowują w pewnym stopniu zdolność do przenikania przez barierę tworzoną przez nabłonek jelit i tym samym wykazują zdolność do wywoływania odpowiedzi immunologicznej w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego. W zdecydowanej większości przypadków dochodzi do wytworzenia tolerancji immunologicznej i w konsekwencji braku odpowiedzi odpornościowej przeciwko antygenowi ze strony organizmu gospodarza. W niektórych przypadkach np. u osób chorujących na nieswoiste zapalenia jelit dochodzi do zachwiania równowagi między mikrobiomem gospodarza, a jego układem odpornościowym, co skutkuje stymulacją odpowiedzi immunologicznej przez mikroorganizmy obecne w przewodzie pokarmowym, co w konsekwencji prowadzi do powstania stanu zapalnego i rozwinięcia się choroby. Do zmian w zakresie składu mikrośrodowiska jelitowego dochodzi często w okresach chorobowych, działania silnego stresu czy leczenia antybiotykiem. W efekcie dochodzi do zaburzenia stanu równowagi i przesunięcia jej na korzyść drobnoustrojów chorobotwórczych co może objawiać się np. utratą apetytu czy biegunką. Celem działania probiotyków jest zmniejszenie lub eliminacja procesu zapalnego w wyniku wprowadzenia do środowiska jelitowego mikroorganizmów, które mają za zadanie przywrócenie stanu równowagi [7, 32].

Stosowanie probiotyków staje się coraz bardziej popularne, zarówno w Europie, jak i Stanach Zjednoczonych. Najczęściej stosowanymi probiotykami są

*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. oraz niechorobotwórcze drożdże takie jak *Saccharomyces boulardii*. Ich stosowanie jest zalecane przede wszystkim w celu wzmocnienia odporności oraz jako forma leczenia wspomagającego m.in. w chorobach jelit o podłożu zapalnym oraz IBS (wywierają wpływ na funkcjonowanie jelit poprzez zmianę składu mikrobioty jelitowej) [45, 49, 60, 63, 74].

Wśród mechanizmów poprzez które probiotyki wywierają swoje korzystne działanie na organizm gospodarza wymienia się: wytwarzanie ochronnej bariery mechanicznej, poprawa procesów trawienia i wchłaniania pewnych substancji odżywczych (np. poprzez uwalnianie enzymów działających korzystnie na przebieg trawienia), wchodzenie w interakcje metaboliczne (np. synteza witamin, obniżanie stężenia cholesterolu np. poprzez rozprzęganie kwasów żółciowych do produkcji których cholesterol stanowi materiał prekursorowy), konkurencja o składniki odżywcze z organizmami patogennymi, wzmacnianie bariery śluzowej jelit (np. poprzez działanie na receptory TLR (ang. toll-like receptor), znajdujące się na komórkach nabłonkowych, co indukuje wytwarzanie cytokin o działaniu ochronnym (np. IL-6, KC-1) pośredniczących w regeneracji komórek nabłonkowych), regulacja odpowiedzi zapalnej w jelitach (m.in. poprzez wpływ na sekrecję cytokin prozapalnych (np. działanie hamujące wobec TNF) i regulatorowych (np. indukcja produkcji IL-10 i TGF- $\beta$ ), wpływ na komórki limfoidalne (probiotyki prawdopodobnie działają stymulująco na limfocyty T regulatorowe, które wywierają hamujący wpływ na komórki efektorowe odpowiedzialne za powstawanie stanu zapalnego), produkcja bakteriocyny (cząsteczka chemiczna odpowiadająca za bezpośrednie działanie hamujące wobec konkurencyjnych drobnoustrojów), zmniejszenie przepuszczalności jelit czy działanie przeciwdrobnoustrojowe poprzez obniżanie pH w świetle jelita bądź hamowanie adhezji komórek bakteryjnych do nabłonka jelitowego [7, 20, 32, 33, 54, 60, 74].

Warunkiem skuteczności działania probiotyku jest spełnienie 5 kryteriów: musi mieć udowodniony korzystny wpływ na organizm gospodarza, nie może wywierać działania patogenego, zawarte w nim mikroorganizmy muszą być zdolne do przeżycia (np. odporność na kwas żołądkowy), reprodukcji i wykazywania aktywności metabolicznej wewnątrz jelit, powinien zawierać odpowiednio wysoką ilość mikroorganizmów w jednostce objętości, a także zachowywać swoje działanie podczas przechowywania i stosowania [16, 20, 45, 57, 63].

Przy wyborze odpowiedniego leczenia probiotycznego należy mieć na uwadze specyfikę danej choroby, efektywność probiotyku w danym zaburzeniu oraz skład preparatu. Właściwości probiotyków zależą zarówno od rodzaju, gatunku, jak i szczepu danego drobnoustroju.

Skuteczność różnych szczepów mikroorganizmów i ich właściwości probiotyczne mogą się znacząco różnić pomimo przynależności do tego samego rodzaju i gatunku, zatem wybór odpowiedniego drobnoustroju w danej jednostce chorobowej ma istotne znaczenie dla skuteczności wprowadzonego leczenia [20, 38, 49].

Preparaty probiotyczne dostępne są w różnej postaci: kapsułek zawierających kolonie mikroorganizmów, w supernatantach, a także wchodzą w skład wielu powszechnie dostępnych białkowych produktów spożywczych takich jak m.in. jogurty, sery, kefir czy lody. Uważa się, że produkty nabiałowe stanowią idealny nośnik do wprowadzenia mikroorganizmów probiotycznych do mikrobioty jelita. Ze względu na pewne ograniczenia produktów nabiałowych (np. konieczność utrzymywania niskiej temperatury oraz obecność alergenów) wykorzystuje się również nośniki nienabiałowe takie jak warzywa czy owoce, za wykorzystaniem których przemawia obecność witamin, minerałów i błonnika. Probiotyki dostępne na rynku mogą zawierać wyłącznie jeden wybrany szczep, ale mogą stanowić również mieszankę kilku różnych szczepów. Ze względu na wysoki profil bezpieczeństwa i stosunkowo niski koszt stosowania, probiotyki stanowią wartą rozważenia opcję terapeutyczną w chorobach takich jak np. zespół jelita drażliwego [6, 16, 34, 49, 57, 73].

W 2011 roku Choi, C.H. i wsp. opublikowali wyniki analizy, która dotyczyła efektów stosowania *S. boulardii* w zespole jelita drażliwego z dominującą biegunką (IBS-D) oraz w typie mieszanym zespołu jelita drażliwego (IBS-M). Badaniem objęto 67 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do dwóch grup. Pierwszej grupie przez okres 4 tygodni podawano *S. boulardii*, natomiast druga grupa otrzymywała placebo. Wyniki analizy wykazały, że w przypadku pacjentów otrzymujących *S. boulardii* ogólna poprawa jakości życia była większa niż w przypadku placebo, ale nie doszło do istotnej poprawy pod względem częstości wypróżnień czy konsystencji stolca [15].

W roku 2013 M. Bafutto i wsp. opublikowali pracę, której celem było porównanie wpływu monoterapii mesalazyną, mesalazyny w skojarzeniu z *S. boulardii* oraz monoterapii *S. boulardii* na objawy występujące w przypadku zespołu jelita drażliwego z dominującą biegunką (IBS-D). 53 pacjentów zostało przydzielonych do 3 różnych grup. W pierwszej grupie znalazło się 20 pacjentów, którym podawano mesalazynę w dawce 800 mg przez okres 30 dni, druga grupa objęła 21 osób, które otrzymywały mesalazynę w dawce 800 mg i *S. boulardii* w dawce 200 mg, a w trzeciej grupie znalazło się 12 pacjentów, którym podawano jedynie *S. boulardii* w dawce 200 mg. Wyniki badania wykazały, że w obrębie wszystkich grup po 30 dniach stosowanego leczenia doszło do istotnej poprawy pod względem występujących objawów. Ponadto rezultaty

badania pokazały, że stosowanie mesalazyny w monoterapii lub w skojarzeniu z *S. boulardii* daje lepsze wyniki niż w przypadku monoterapii *S. boulardii* [5].

Z. Abbas i wsp. w 2014 roku opublikowali wyniki badania, którego głównym tematem była ocena skuteczności probiotyku *S. boulardii* u pacjentów cierpiących z powodu zespołu jelita drażliwego z dominującą biegunką (IBS-D). Badanie zostało przeprowadzone metodą randomizowaną z podwójnie ślepą próbą kontrolowaną placebo. Analizą objęto 72 pacjentów przydzielonych do 2 grup. Pierwsza grupa obejmowała 37 pacjentów, którzy otrzymywali *S. boulardii* w dawce 750 mg/dziennie razem z nasionami babki płesznik przez okres 6 tygodni. W drugiej grupie znalazło się 35 pacjentów, którzy przez 6 tygodni otrzymywali placebo i nasiona babki płesznik. Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że w przypadku grupy pacjentów przyjmującej *S. boulardii* w krwi i w tkankach doszło do zauważalnego obniżenia poziomu cytokin prozapalnych (IL-8 oraz TNF- $\alpha$ ) oraz podwyższenia poziomu działającej przeciwzapalnie IL-10. W grupie pacjentów otrzymującej placebo nie zauważono pod tym względem istotnych zmian. W przypadku obu grup pacjentów doszło do złagodzenia objawów jelitowych, jednakże poprawa jakości życia była bardziej znacząca w przypadku grupy otrzymującej *S. boulardii* [1].

W roku 2015 de Chambrun, G.P. i wsp. opublikowali wyniki analizy, której głównym celem była ocena wpływu *S. cerevisiae* na objawy występujące w zespole jelita drażliwego. 179 pacjentów zostało losowo przydzielonych do 2 grup. Pierwsza grupa otrzymywała *S. cerevisiae* w dawce 500 mg dziennie przez okres 3 tygodni, a druga grupa otrzymywała w tym czasie placebo. Wyniki badania wykazały, że w przypadku grupy pacjentów otrzymującej *S. cerevisiae* doszło do bardziej istotnej poprawy pod względem złagodzenia objawów takich jak uczucie dyskomfortu lub bólu brzucha w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W przypadku innych objawów nie doszło do zauważalnej poprawy [22].

W 2018 roku Kerry i wsp. opublikowali pracę, w której wśród wniosków podkreślili istotną rolę probiotyków w praktyce klinicznej ze względu na pozytywne wyniki ich stosowania w wielu chorobach i zaburzeniach, wśród których wymieniono m.in. IBS, alergie pokarmowe oraz biegunkę wywołaną przez rotawirusy. Co więcej w świecie naukowym zauważono w ostatnich latach duży postęp i zainteresowanie w temacie wpływu substancji probiotycznych na zapobieganie oraz leczenie otyłości, cukrzycy i chorób nowotworowych [42].

W roku 2019 Oak i wsp. opublikowali pracę przeglądową, której tematem były efekty stosowania probiotyków u osób z nietolerancją laktozy. W publikacji uwzględniono 15 badań randomizowanych przeprowadzonych z podwójnie ślepą próbą. Ocenie podlegało

8 wyselekcjonowanych organizmów probiotycznych o udowodnionym najkorzystniejszym działaniu na organizm człowieka – m.in. *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium animalis*, *S. boulardii*. Wyniki badania wykazały ogólny pozytywny wpływ stosowania probiotyków w nietolerancji laktozy, niemniej jednak wyniki różniły się w zależności od zastosowanego szczepu. Spośród ocenianych mikroorganizmów *B. animalis* należał do wykazujących najwyższą skuteczność działania [55].

Również w 2019 roku Astó i wsp. opublikowali metaanalizę, której celem była m.in. ocena skuteczności probiotyków we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. Analizą 1491 pacjentów pochodzących z 18 badań kontrolowanych placebo lub aktywnym leczeniem. Metaanaliza wykazała, że stosowanie probiotyków we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego ma działanie korzystne w indukowaniu remisji, niemniej jednak wyniki pozostają w zależności od zastosowanej do oceny skali – najkorzystniejsze wyniki zaobserwowano w przypadku skal UCDAI (ang. *Ulcerative Colitis Disease Activity Index*) oraz DAI (ang. *Disease Activity Index*). Co więcej, skład zastosowanych probiotyków odgrywał zauważalną rolę w procesie terapeutycznym – produkty zawierające *Bifidobacterium* wykazywały najkorzystniejsze dla pacjenta działanie [4].

Na przestrzeni lat kolejne badania zdają się potwierdzać korzystny wpływ wynikający ze stosowania probiotyków. Wśród potencjalnych korzyści najczęściej wymienia się: poprawa w zakresie stanu zdrowia przewodu pokarmowego, zmniejszenie prawdopodobieństwa rozwoju choroby nowotworowej czy obniżenie stężenia cholesterolu (m.in. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*). Różnokierunkowość działania probiotyków zależy od ich składu i zawartości różnych szczepów działających poprzez różnorakie mechanizmy. Skuteczność probiotyków w zakresie działania przeciwbiegunkowego, w zapobieganiu biegunki poantybiotykowej oraz poprawy trawienia pokarmów bogatych w laktozę u osób z nietolerancją laktozy udokumentowana jest wieloma badaniami co być może stanowi jeden z ważnych powodów wysokiej popularności probiotyków. Mimo to wciąż wiele z opisywanych potencjalnych korzystnych efektów stosowania probiotyków wymaga dodatkowych badań mogących potwierdzić lub wykluczyć ich pozytywny wpływ na funkcjonowanie organizmu człowieka [32, 33, 40].

## 8. Podsumowanie

Zespół jelita drażliwego z racji częstego występowania określanego na około 10% populacji oraz braku ustalonego schematu leczenia, gwarantującego powrót chorego do zdrowia stanowi istotny problem dla lekarzy. Dodatkową trudnością są występujące często objawy



psychiatryczne u chorych na IBS. Podawanie probiotyków, mimo iż nie powoduje całkowitego wyleczenia, łagodzi objawy oraz poprawia komfort życia. Wysoką skutecznością charakteryzują się preparaty *Saccharomyces boulardii*, co potwierdza wiele badań oraz meta-analiz. Terapia tym drożdżakiem, po dokładnym poznaniu jego działania molekularnego oraz immunologicznego na zmienione chorobowo jelita może w przyszłości okazać się bardzo skutecznym sposobem leczenia zespołu jelita drażliwego, przynosząc jeszcze lepsze rezultaty.

## Piśmiennictwo

1. Abbas Z., Yakoob J., Jafri W., Ahmad Z., Azam Z., Usman M.W., Shamim S., Islam M.: Cytokine and clinical response to *Saccharomyces boulardii* therapy in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized trial. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **26**, 630–639 (2014)
2. Agbaje M., Begum R.H., Oyekunle M.A., Ojo O.E., Adenubi O.T.: Evolution of *Salmonella* nomenclature: a critical note. *F. Microbiol.* **56**, 497–503 (2011)
3. Arslan S., Erbas M., Tontul I., Topuz A.: Microencapsulation of probiotic *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* with different wall materials by spray drying. *LWT-Food Sci Technol.* **63**, 685–690 (2015)
4. Astó E., Méndez I., Audivert S., Farran-Codina A., Espadaler J.: The Efficacy of probiotics, prebiotic inulin-type fructans, and synbiotics in human ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, **11**, 293 (2019)
5. Bafutto M., Almeida J.R.D., Leite N.V., Costa M.B.G., Oliveira E.C.D., Resende-Filho J.: Treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome with mesalazine and/or *Saccharomyces boulardii*. *Arq Gastroenterol.* **50**, 304–309 (2013)
6. Barbara G., Cremon C., Azpiroz F.: Probiotics in irritable bowel syndrome: Where are we? *Neurogastroenterol.* **30**, e13513 (2018)
7. Boirivant M., Strober W.: The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin Gastroenterol.* **23**, 679–692 (2007)
8. Brun P., Scarpa M., Marchiori C., Sarasin G., Caputi V., Porzionato A., Giron M.C., Palù G., Castagliuolo I.: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supplementation reduces gastrointestinal dysfunction in an animal model of IBS. *PLoS One*, **12**, e0181863 (2017)
9. Buts J.P.: Twenty-five years of research on *Saccharomyces boulardii* trophic effects: updates and perspectives. *Dig. Dis. Sci.* **54**, 15–18 (2009)
10. Buts J.P., De Keyser N.: Effects of *Saccharomyces boulardii* on intestinal mucosa. *Dig. Dis. Sci.* **51**, 1485–1492 (2006)
11. Buts J.P., De Keyser N.: Transduction pathways regulating the trophic effects of *Saccharomyces boulardii* in rat intestinal mucosa. *Scand. J. Gastroenterol.* **45**, 175–185 (2010)
12. Canavan C., West J., Card T.: The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin. Epidemiol.* **6**, 71 (2014)
13. Carter D., Beer-Gabel M., Tzur D., Levy G., Derazne E., Novis B., Afek A.: Predictive factors for the diagnosis of irritable bowel syndrome in a large cohort of 440,822 young adults. *J. Clin. Gastroenterol.* **49**, 300–305 (2015)
14. Chen X., Kokkotou E.G., Mustafa N., Bhaskar K.R., Sougioultzis S., O'Brien M., Pothoulakis C., Kelly C.P.: *Saccharomyces boulardii* inhibits ERK1/2 mitogen-activated protein kinase activation both in vitro and in vivo and protects against *Clostridium difficile* toxin A-induced enteritis. *J. Biol. Chem.* **281**, 24449–24454 (2006)
15. Choi C.H., Jo S.Y., Park H.J., Chang S.K., Byeon J.S., Myung S.J.: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *Saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J. Clin. Gastroenterol.* **45**, 679–683 (2011)
16. Ciorba M.A.: A gastroenterologist's guide to probiotics. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **10**, 960–968 (2012)
17. Cotesta D., Caliumi C., Alò P., Petramala L., Reale M.G., Masciangelo R., Signore A., Cianci R., D'Erasmo E., Letizia C.: High plasma levels of human chromogranin A and adrenomedullin in patients with pheochromocytoma. *Tumori*, **91**, 53–58 (2005)
18. Czerucka D., Piche T., Rampal P.: Yeast as probiotics – *Saccharomyces boulardii*. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **26**, 767–778 (2007)
19. Czerucka D., Rampal P.: Effect of *Saccharomyces boulardii* on cAMP-and Ca<sup>2+</sup>-dependent Cl<sup>-</sup> secretion in T84 cells. *Dig. Dis. Sci.* **44**, 2359–2368 (1999)
20. Dai C., Zheng C.Q., Jiang M., Ma X.Y., Jiang L.J.: Probiotics and irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* **19**, 5973 (2013)
21. Dalmasso G., Cottrez F., Imbert V., Lagadec P., Peyron J.F., Rampal P., Czerucka D., Groux H.: *Saccharomyces boulardii* inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology*, **131**, 1812–1825 (2006)
22. de Chambrun G.P., Neut C., Chau A., Cazaubiel M., Pelerin F., Justen P., Desreumaux P.: A randomized clinical trial of *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Dig. Liver Dis.* **47**, 119–124 (2015)
23. Dogan B., Una S.: Kruis scoring system and Manning's criteria in diagnosis of irritable bowel syndrome: is it better to use combined? *Acta Gastro-Emerologica Belgica*, 59 (1996)
24. Drossman D.A.: Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*, **150**, 1262–1279 (2016)
25. Drouault-Holowacz S., Bieuvelet S., Burckel A., Cazaubiel M., Dray X., Marteau P.: A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroen. Clin. Biol.* **32**, 147–152 (2008)
26. Du L.P., Hao R.X., Xiao D.G., Guo L.L., Gai W.D.: Research on the Characteristics and Culture Conditions of *Saccharomyces boulardii*. *Adv. Mater. Res.* **343**, 594–598 (2012)
27. Elhasi T., Blomberg A.: Integrins in disguise-mechanosensors in *Saccharomyces cerevisiae* as functional integrin analogues. *Microb. Cell*, **6**, 335 (2019)
28. El-Salhy M., Seim I., Chopin L., Gundersen D., Hatlebakk J.G., Hausken T.: Irritable bowel syndrome: the role of gut neuroendocrine peptides. *Front. Biosci.* **4**, 2783–2800 (2012)
29. Fond G., Loundou A., Hamdani N., Boukouaci W., Dargel A., Oliveira J., Roger M., Tamouza R., Leboyer M., Boyer L.: Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **264**, 651–660 (2014)
30. Gogineni V.K., Morrow L.E., Gregory P.J., Malesker M.A.: Probiotics: history and evolution. *J. Anc. Dis. Prev. Rem.* DOI: 10.4172/2329-8731.1000107 (2013)
31. Gu Y., Zhou G., Liu X., Wang B., Cao H.: 105–*Saccharomyces Boulardii*, a Yeast Probiotic, Regulates Serotonin Transporter in the Intestine. *Gastroenterology*, **156**, 26 (2019)
32. Hemaiswarya S., Raja R., Ravikumar R., Carvalho I.S.: Mechanism of action of probiotics. *Braz. Arch. Biol. Technol.* **56**, 113–119 (2013)
33. Homayouni A., Payahoo L., Azizi A.: Effects of probiotics on lipid profile: A review. *Am. J. Food Technol.* **7**, 251–265 (2012)
34. Hoveyda N., Heneghan C., Mahtani K.R., Perera R., Roberts N., Glaszio P.: A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* **9**, 15 (2009)



35. Index Fungorum: *Saccharomyces*, <http://www.indexfungorum.org/names/NamesRecord.asp?RecordID=4813> (05.02.2020)
36. Intech Open: Probiotics, <http://dx.doi.org/10.5772/3444> (05.02.2020)
37. Janda J.M., Abbott S. L.: The genus *Aeromonas*: taxonomy, pathogenicity, and infection. *Clin. Microbiol. Rev.* **23**, 35–73 (2010)
38. Jiménez M.B.: Treatment of irritable bowel syndrome with probiotics. An etiopathogenic approach at last. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **101**, 553–564 (2009)
39. Karantanos T., Markoutsaki T., Gazouli M., Anagnou N.P., Karamanolis D.G.: Current insights in to the pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome. *Gut Pathog.* **2**, 3 (2010)
40. Kechagia M., Basoulis D., Konstantopoulou S., Dimitriadi D., Gyftopoulou K., Skarmoutsou N., Fakiri E.M.: Health benefits of probiotics: a review. *ISRN Nutr.* **2013**, DOI:10.5402/2013/481651 (2013)
41. Kelesidis T., Pothoulakis C.: Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therap. Adv. Gastroenterol.* **5**, 111–125 (2012)
42. Kerry R.G., Patra J.K., Gouda S., Park Y., Shin H. S., Das G.: Benefaction of probiotics for human health: A review. *J. Food Drug Anal.* **26**, 927–939 (2018)
43. Krosgaard L.R., Engsbro A.L., Jones M.P., Bytzer P.: The epidemiology of irritable bowel syndrome: Symptom development over a 3-year period in Denmark. A prospective, population-based cohort study. *Neurogastroenterol. Motil.* **29**, (2017)
44. Kruis W., Thieme C.H., Weinzierl M., Schuessler P., Holl J., Paulus W.: A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology*, **87**, 1–7 (1984)
45. Lee B.J., Bak Y.T.: Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. *J. Neurogastroenterol. Motil.* **17**, 252 (2011)
46. Leventogiannis K., Gkolfakis P., Spithakis G., Tsatali A., Pistiki A., Sioulas A., Giamarellos-Bourboulis E.J., Triantafyllou K.: Effect of a preparation of four probiotics on symptoms of patients with irritable bowel syndrome: association with intestinal bacterial overgrowth. *Probiotics Antimicrob. Proteins*, **11**, 627–634 (2019)
47. Manning A.P., Thompson W.G., Heaton K.W., Morris A.F.: Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br. Med. J.* **2**, 653–654 (1978)
48. McFarland L.V.: Common organisms and probiotics: *Saccharomyces boulardii*. *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology*, Academic Press, 145–164 (2017)
49. McFarland L.V.: Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J. Gastroenterol.* **16**, 2202 (2010)
50. Méabed E.M., Abdelhafez D.N., Abdelaliem Y.F.: *Saccharomyces boulardii* inhibits the expression of pro-inflammatory cytokines and inducible nitric oxide synthase genes in the colonic mucosa of rats experimentally-infected with *Blastocystis* subtype-3 cysts. *Parasitology*, DOI:10.1017/S0031182019000696 (2019)
51. More M.I., Swidsinski A.: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis – a review. *Clin. Exp. Gastroenterol.* **8**, 237 (2015)
52. Mulak A., Smereka A., Paradowski L.: Nowości i modyfikacje w Kryteriach Rzymskich IV. *Gastroenterologia Kliniczna. Postępy i Standardy*, **8** (2016)
53. Nikou G.C., Lygidakis N.J., Toubanakis C., Pavlatos S., Tseleni-Balafouta S., Giannatou E., Mallas E., Safioleas M.: Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues. *Hepato-Gastroenterology*, **52**, 731–741 (2005)
54. Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C.: Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm. Bowel Dis.* **15**, 300–310 (2008)
55. Oak S.J., Jha R.: The effects of probiotics in lactose intolerance: a systematic review. *Crit Rev. Food Sci. Nutr.* **59**, 1675–1683 (2019)
56. Oelschlaeger T.A.: Mechanisms of probiotic actions – a review. *Int. J. Med. Microbiol.* **300**, 57–62 (2010)
57. Parkes G.C., Sanderson J.D., Whelan K.: Treating irritable bowel syndrome with probiotics: the evidence. *Proc. Nutr. Soc.* **69**, 187–194 (2010)
58. Pothoulakis C.: Anti-inflammatory mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol. Ther.* **30**, 826–833 (2009)
59. Qin H.Y., Cheng C.W., Tang X.D., Bian Z.X.: Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* **20**, 14126 (2014)
60. Quigley E.M.: Prebiotics and probiotics; modifying and mining the microbiota. *Pharmacol. Res.* **61**, 213–218 (2010)
61. Rima H., Steve L., Ismail F.: Antimicrobial and probiotic properties of yeasts: from fundamental to novel applications. *Front. Microbiol.* **3**, 421 (2012)
62. Ringel Y., Quigley E.M., Lin H.C.: Using probiotics in gastrointestinal disorders. *Am. J. Gastroenterol. Suppl.* **1**, 34, (2012)
63. Ringel Y., Ringel-Kulka T.: The rationale and clinical effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* **45**, 145–148 (2011)
64. Rodrigues A.C.P., Cara D.C., Fretez S.H.G.G., Cunha F.Q., Vieira E.C., Nicoli J.R., Vieira L.Q.: *Saccharomyces boulardii* stimulates sIgA production and the phagocytic system of gnotobiotic mice. *J. Appl. Microbiol.* **89**, 404–414 (2000)
65. Schmulson M.J., Drossman D.A.: What is new in Rome IV. *J. Neurogastroenterol. Motil.* **23**, 151 (2017)
66. Sherman P.M., Ossa J.C., Johnson-Henry K.: Unraveling mechanisms of action of probiotics. *Nutr. Clin. Pract.* **24**, 10–14 (2009)
67. Soyuturk M., Saygili S.M., Baskin H., Sagol O., Yilmaz O., Saygili F., Akpınar H.: Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* in a rat model of colitis. *World J. Gastroenterol.* **18**, 6452 (2012)
68. Stier H., Bischoff S.C.: Influence of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on the gut-associated immune system. *Clin. Exp. Gastroenterol.* **9**, 269 (2016)
69. Szajewska H., Skorka A., Dylag M.: Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol. Ther.* **25**, 257–264 (2007)
70. Terciolo C., Andre F. i wsp.: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 restores intestinal barrier integrity by regulation of E-cadherin recycling. *J. Crohns Colitis*, **11**, 999–1010 (2017)
71. Terciolo C., Dapoigny M., Andre F.: Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption. *Clin. Exp. Gastroenterol.* **12**, 67 (2019)
72. Tiago F.D.C.P., Martins F.D.S., Souza E.L.S., Pimenta P.F.P., Araújo H.R.C., Castro I.D.M., Brandão R.L., Nicoli J.R.: Adhesion to the yeast cell surface as a mechanism for trapping pathogenic bacteria by *Saccharomyces* probiotics. *J. Med. Microbiol.* **61**, 1194–1207 (2012)
73. Whelan K.: Probiotics and prebiotics in the management of irritable bowel syndrome: a review of recent clinical trials and systematic reviews. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, **14**, 581–587 (2011)
74. Whelan K., Quigley E.M.: Probiotics in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **29**, 184–189 (2013)
75. Wu J.T., Erickson A.J., Tsao K.C., Wu T.L., Sun C.F.: Elevated serum chromogranin A is detectable in patients with carcinomas at advanced disease stages. *Ann. Clin. Lab Sci.* **30**, 175–178 (2000)