

Evaluating the Role of Postbiotics as a New Generation of Probiotics in Health and Diseases

Homayouni-rad A¹, Fathi-zavoshti H², Douroud N¹, Shahbazi N², Abbasi A*^{1,3}

1. Department of Food Science and Technology, Faculty of Nutrition & Food Sciences, Nutrition Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2. Department of Food Science and Technology, Faculty of Agriculture Engineering, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran

3. Student's Research Committee, Faculty of Nutrition and Food Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

* *Corresponding author.* Tel: +984135261028, Fax: +984135261028, E-mail: aminabasi.tbz.med.ac@gmail.com

Received: Oct 22, 2019

Accepted: Dec 21, 2019

ABSTRACT

Background & objectives: There is a direct relationship between the presence of beneficial microbiota in the gut, development immune system functions and maintenance homeostasis. Hence, the consumption of foods or supplements with postbiotic components has been characterized as one of the most important strategies to modify the microbiome balance and improve the health status of the host. In this study, the concept of postbiotics and their clinical role in host health has been reviewed.

Methods: All articles related to the study subject were searched in the Scopus, PubMed/Medline, ISI Web of Knowledge, and Google Scholar database and studies that examined the effects of postbiotics on diseases were included.

Results: According to available evidences, postbiotics do not need the viability in comparison with their parent cells and they exert health effects like live probiotic cells. Also, their preparation and application in various delivery system is affordable, which this highlights the importance of postbiotics from technological, clinical and economic aspects. These compounds have biological activities including immunomodulation, antimicrobial, anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-proliferation, and they can play an important role in modulating the immune system's performance, improving therapies and reducing their possible side-effects in some cases of gastrointestinal disorders and chronic diseases.

Conclusion: The postbiotics as a novel strategy can be used in a wide range of pharmaceutical products for the preventive therapy and improvement of the current therapeutic methods, as well as in food products to delay corruption, increase shelf life, and promote functional foods.

Keywords: Probiotic; Postbiotic; Immunity; Health

بررسی نقش پست‌بیوتیک‌ها به عنوان نسل جدید پروبیوتیک‌ها در سلامت و بیماری‌ها

عزیز همایونی‌راد^۱، حمیده فتحی‌زاوشتی^۲، نازلی درود^۱، نیر شهبازی^۲، امین عباسی^{۳*}

۱. گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، مرکز تحقیقات تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
 ۲. گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده مهندسی کشاورزی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران
 ۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
 * نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۱۳۵۲۶۱۰۲۸ فاکس: ۰۴۱۳۵۲۶۱۰۲۸ پست الکترونیک: aminabasi.tbz.med.ac@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: ارتباط مسقیم بین حضور میکروبیوتای مفید، توسعه عملکرد سیستم ایمنی و حفظ همئوستازیس وجود دارد. از این رو مصرف غذاها یا مکمل‌های حاوی ترکیبات پست‌بیوتیک، از مهم‌ترین راهبردها برای تعدیل توازن میکروبیوتا و بهبود وضعیت سلامت میزبان محسوب می‌شود. در این بررسی، مروری بر مفهوم پست‌بیوتیک‌ها و نقش بالینی آن‌ها در سلامت میزبان انجام گرفته است.

روش کار: مقالات مرتبط با موضوع مطالعه در پایگاه‌های اطلاعاتی ISI Web of Knowledge, PubMed/Medline, Scopus و Google Scholar جستجو شدند و مطالعاتی که اثرات پست‌بیوتیک‌ها را در بیماری‌ها بررسی کرده بودند، وارد مطالعه شدند.

یافته‌ها: طبق شواهد موجود، پست‌بیوتیک‌ها در مقایسه با سلول‌های پروبیوتیک والد خود نیازی به زنده‌مانی نداشته و می‌توانند اثرات سلامت‌بخش مشابه پروبیوتیک‌ها را ایجاد کنند. همچنین تولید و به کارگیری آن‌ها در سیستم‌های تحویل مختلف، مقرون به صرفه‌تر می‌باشد که این اهمیت پست‌بیوتیک‌ها را از جنبه‌های تکنولوژیکی، بالینی و اقتصادی آشکار می‌کند. این ترکیبات دارای فعالیت‌های زیستی از جمله فعالیت تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی، ضد میکروبی، ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضد تکثیر سلولی بوده و می‌توانند در تعدیل عملکرد سیستم ایمنی، بهبود روش‌های درمانی و کاهش اثرات نامطلوب آن‌ها در برخی موارد اختلالات گوارشی و بیماری‌های مزمن نقش موثری ایفا کنند.

نتیجه‌گیری: پست‌بیوتیک‌ها را می‌توان به عنوان راهبردی نوین در طیف وسیعی از محصولات دارویی جهت اهداف پیشگیری یا بهبود روش‌های درمانی و همچنین در محصولات غذایی جهت به تاخیر انداختن فساد، افزایش ماندگاری و توسعه غذاهای فراسودمند به کار گرفت.

واژه‌های کلیدی: پروبیوتیک، پست‌بیوتیک، ایمنی، سلامت

پذیرش: ۱۳۹۸/۹/۳۰

دریافت: ۱۳۹۸/۷/۳۰

سیستم ایمنی میزبان را تحت تاثیر قرار می‌دهد. نتایج مطالعات بالینی بیانگر تاثیر برخی فاکتورها از قبیل: میکروبیوتای دستگاه گوارش مادر، نوع تولد (طبیعی،

مقدمه
 دستگاه گوارش از مهم‌ترین ارگان‌های دخیل در سیستم ایمنی بدن بوده و حدود ۷۰ درصد عملکرد

سزارین)، رژیم‌های تغذیه در دوران پس از زایمان، عفونت‌های میکروبی و ویروسی، آنتی‌بیوتیک‌ها، رژیم غذایی حاوی مقادیر کم فیبر، بیماری‌های مزمن و استرس در زندگی بر میکروبیوم روده می‌باشند [۱]. در یک فرد سالم با عملکرد مناسب روده، ارتباط منسجمی بین میکروبیوتای روده و سلول‌های میزبان شکل می‌گیرد که منجر به توسعه عملکرد سیستم ایمنی در ایجاد پاسخ‌های مناسب و حفظ هومئوستازیس میزبان می‌شود. در توصیف سلامت، عملکرد مناسب و ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش، معمولاً از دو واژه دیس‌بیوزیس^۱ و یوبیوزیس^۲ استفاده می‌شود که به ترتیب به معنی تسلط باکتری‌های بیماری‌زا و توازن میکروبیوتا در محیط روده می‌باشد [۲]. در حالت دیس‌بیوزیس حضور گونه‌های میکروبی بیماری‌زا و توکسین‌های مشتق‌شده از آن‌ها موجب کاهش جمعیت میکروبیوتای مفید روده، کاهش عملکرد سیستم ایمنی و نهایتاً افزایش حساسیت میزبان به بیماری‌های عفونی و غیر عفونی می‌شود. مصرف منظم غذاها یا مکمل‌های حاوی پروبیوتیک/پست‌بیوتیک از مهم‌ترین راهبردها برای ایجاد شرایط یوبیوزیس، تعدیل میکروبیوتا و عملکرد روده می‌باشد [۳]. پروبیوتیک‌ها به عنوان میکروارگانیسم‌های غیربیماری‌زا شناخته می‌شوند که اگر در مقدار کافی مصرف شوند می‌توانند اثرات سلامت بخشی داشته باشند [۴]. مطالعات بالینی نیز کارایی پروبیوتیک‌ها را به عنوان عامل موثر در بهبود روند درمانی طیف وسیعی از بیماری‌ها مانند کولیت اولسراتیو، اسهال عفونی حاد، سندروم روده تحریک‌پذیر (IBS)، اسهال مقاوم به آنتی‌بیوتیک، انتریت نکروتیک، اختلالات کبدی و سرطان‌های دستگاه گوارش تصدیق می‌کنند [۵-۷].

¹ Dysbiosis

² Eubiosis

لاکتوباسیل‌ها و بیفیدوباکتریوم‌ها می‌باشند [۸، ۹]. با این حال دیگر گونه‌های باکتریایی مانند باکتری‌های تولیدکننده اسید لاکتیک نیز قابلیت به کارگیری در صنعت و تولید طیف متنوعی از غذاهای تخمیری (لبنی و غیرلبنی) را دارند [۱۰]. از سازوکارهای اصلی دخیل در نقش بالینی پروبیوتیک‌ها می‌توان به توانایی آن‌ها در اتصال به انتروسیت‌ها اشاره کرد که بدین ترتیب از اتصال و برقراری ارتباط اجرام بیماری‌زا جلوگیری می‌کند، تولید متابولیت‌های ضد میکروبی از قبیل باکتریوسین، لانتی‌بیوتیک‌ها، اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، اسیدلاکتیک و ترکیبات فعال و سمی اکسیژنی مانند (H₂O₂) نیز از دیگر سازوکارهای شناخته‌شده در این رابطه هستند [۱۱]. فرآیند اتصال سلول‌های پروبیوتیک به موکوس روده برای ایجاد ارتباط با سلول‌های میزبان و عملکرد مناسب آن‌ها ضروری تلقی می‌شود، این در حالی است که این فرآیند می‌تواند در برخی شرایط خاص، امکان جابجایی و بیماری‌زا شدن سلول‌های پروبیوتیک را افزایش دهد [۱۲]. همچنین شواهد به دست آمده از مطالعات، حاکی از وجود نگرانی‌ها در ارتباط با به اشتراک گذاشتن ویژگی‌های حدت و مقاومت برخی پروبیوتیک‌ها با دیگر میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا، تولید ترکیبات سمی مانند آمین‌های بیوژن و دی-اسید لاکتیک در طی فرآیند تخمیر است [۱۳، ۱۴]. از سوی دیگر، قابل تامل است که اثرات سلامت بخش میکروبیوم روده می‌تواند از دو طریق تامین شوند؛ مسیر اول، وابسته به فرم زنده میکروبیوم و فعالیت متابولیکی آن بوده و مسیر دیگر وابسته به ترکیبات غیر زنده و زیستی مشتق‌شده از میکروبیوم (پست‌بیوتیک‌ها) هستند که امروزه بیشتر مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است [۱۵]. همچنین در این رابطه شواهد به دست آمده از مطالعات نشان می‌دهد که که فاکتور زنده‌مانی پروبیوتیک‌ها برای دستیابی به اثرات سلامت بخش آن می‌تواند ضروری نباشد و ترکیبات زیستی مشتق‌شده از آن مانند پیکره

سلول، عصاره سلولی، دیواره سلولی خالص و سوپرناتانت می‌توانند همان اثرات سلامت بخشی را از طریق مسیرهای متابولیک مشابه یا متفاوت ایفا کنند [۱۶]. در این خصوص در یک مطالعه، نسبت سلول‌های زنده و غیرزنده در مکمل‌های حاوی پروبیوتیک اندازه‌گیری شد و یافته‌ها تفاوت معنی‌داری را نشان دادند که جمعیت سلول‌های غیرزنده بیشتر از سلول‌های زنده بود، لذا چنین نتیجه‌گیری شد که بخش عمده‌ای از اثرات سلامت بخش مکمل‌های حاوی پروبیوتیک می‌تواند مربوط به حضور سلول‌های غیرزنده (پست‌بیوتیک‌ها) باشد که در طی تولید و نگهداری محصول، به وجود می‌آیند [۱۷]. از دیدگاه بالینی نیز نتایج به‌دست آمده از مطالعات برون‌زی^۱ و درون‌زی^۲ بیانگر این هستند که برخی پروبیوتیک‌های مورد استفاده در سیستم‌های تحویل مانند سیستم دارویی یا غذایی، گاهی اوقات با برخی اثرات نامطلوب، عفونت‌ها و مسائل ایمنی همراه هستند. از جمله این موارد می‌توان به حضور فاکتورهای عامل حدت در برخی گونه‌های پروبیوتیک، انتقال ژن مقاومت بین دیگر میکروبیوتای روده، الگوی کلونیزه شدن متفاوت و ممانعت از کلونیزه شدن دیگر میکروبیوتای روده، اندوکاردیت عفونی، مننژیت، عفونت‌های ادراری و باکتری می به ویژه در نوزادان، افرادی که تحت درمان با آنتی‌بیوتیک بوده و عملکرد

¹ *In vitro*

² *In vivo*

سیستم ایمنی ضعیفی دارند، اشاره کرد [۲۲-۱۸]. همچنین از نظر تکنولوژیکی، حفظ زنده‌مانی پروبیوتیک‌ها در مراحل مختلف تولید، نگهداری و توزیع، انتخاب حامل‌های مناسب، تلاش برای استانداردسازی مقدار بینه پروبیوتیک‌ها با توجه به فعالیت‌های مختلف متابولیکی هر کدام و هزینه‌های لازم برای دستیابی به این اهداف در جهت حصول اثرات سلامت بخش در میزبان، همواره مورد دغدغه پژوهشگران و تولیدکنندگان بوده و در صدد کاهش هزینه‌ها و ارتقا ایمنی محصولات و وضعیت سلامتی مصرف‌کنندگان هستند [۲۴،۲۳] (جدول ۱). در این خصوص ترکیبات زیستی مانند پست‌بیوتیک‌ها در وهله اول با توجه به ویژگی‌های منحصر به فرد خود از جمله پایداری، ایمن و غیرسمی بودن و در وهله دوم به دلیل دارا بودن فعالیت‌های زیستی و ایجاد اثرات سلامت بخش مشابه سلول‌های پروبیوتیک والد خود، می‌توانند به عنوان جایگزین ایمن پروبیوتیک‌ها معرفی شوند [۲۶،۲۵]. از این‌رو مطالعه مروری حاضر ضمن معرفی ترکیبات پست‌بیوتیک و اشاره به انواع آن، نقش زیستی آن‌ها را به عنوان نسل جدید پروبیوتیک‌ها در سلامت و بیماری‌ها برجسته‌تر نموده و با ارائه اطلاعات موجود، زمینه را برای انجام پژوهش‌های بیشتر جهت شناخت دقیق‌تر مکانیسم‌ها و تولید محصولات دارویی و غذایی ایمن جهت ارتقای وضعیت سلامت مصرف‌کنندگان، فراهم می‌کند.

زمینه	مزایا
ایمنی	بدون حالت تهاجمی و نفوذ از روده به خون به خصوص در افراد مستعد بدون نگرانی در ارتباط با انتقال ژن‌های عامل مقاومت به دیگر میکروبیوتا
اثرات زیستی	بدون نگرانی در ارتباط با جلوگیری از رشد و توسعه دیگر میکروبیوتای روده به خصوص در نوزادان
صنعت	اثرات سلامت بخش خود را به واسطه هضم و جذب، متابولیسم و توزیع مناسب در اسرع وقت اعمال می‌کند
	ماندگاری بالا، سهولت در استانداردسازی و حمل و نقل

روش کار

در این مطالعه مروری ساده برای شناسایی مطالعات انجام‌شده از طریق مراجعه به پایگاه‌های اطلاعاتی ISI PubMed/Medline, Scopus Web of Knowledge و Google Scholar نسبت به جمع‌آوری مطالعات مرتبط از سال ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۹ اقدام شد. برای جستجوی کلمات کلیدی مربوط به پست‌بیوتیک شامل Biogenic, Ghost probiotic, Supernatant, Abiotic, Postbiotic و Metabiotic, Paraprobiotic از لغت «یا» (OR) استفاده شد و همچنین برای بخش دوم از کلمات کلیدی Immune system, Health benefit, Safety, Inflammation, Diarrhea, Colitis, Food allergy و Cancer که بین‌شان از لغت «یا» (OR) استفاده شد. برای اتصال دو بخش نیز از کلمه «و» (AND) برای جستجوی نهایی استفاده شد. معیارهای ورود به شرح ذیل بودند، مقالاتی که به بررسی تاثیر مکمل یا محصول دارویی یا غذایی پست‌بیوتیک بر وضعیت سلامت میزبان، پیشگیری یا بهبود روند بیماری پرداخته بودند؛ مقالاتی که به متن کامل آن‌ها دسترسی وجود داشت؛ مطالعات آزمایشگاهی و کارآزمایی بالینی و مطالعاتی که روی نمونه‌های انسانی انجام شده بودند. معیارهای خروج نیز شامل موارد ذیل بودند، مقالاتی که تنها چکیده آن‌ها در دسترس باشد و مطالعاتی که به زبان‌هایی به‌جز انگلیسی نوشته شده باشند. در نهایت تعداد ۱۶۵ مقاله یافت شد که تعداد ۹۵ مقاله از آن‌ها به علت این‌که مرتبط با هدف مقاله حاضر نبودند، کنار گذاشته شدند. سپس چکیده ۷۰ مقاله مرتبط، تهیه و مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. در نهایت تنها ۲۰ مقاله

که در راستای اهداف و معیارهای ورود مطالعه حاضر بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها

راهبرد جایگزین ایمن برای سلول‌های زنده پروبیوتیک

میکروبیوم موجود در دستگاه گوارش، مواد مغذی مورد نیاز خودشان را از محیط روده کسب می‌کنند؛ این میکروبیوم در طول چرخه‌زندگی متابولیت‌هایی با وزن مولکولی پایین تولید می‌کنند که این ترکیبات نقش مهمی در رشد ارگانیسم‌های مفید، ارتباطات سلولی و محافظت در مقابل عوامل استرس‌زا ایفا می‌کنند [۲۷]. برخی از این متابولیت‌های محلول (پست‌بیوتیک‌ها) توسط باکتری‌های زنده ترشح شده یا پس از مواجهه با روش‌های غیرفعال‌سازی فیزیکی و شیمیایی، تجزیه شده و در محیط روده میزبان آزاد می‌شوند و با توجه به ساختار شیمیایی منحصر به فرد خود با سلول‌های اپی‌تلیال و سیستم ایمنی میزبان وارد واکنش شده و موجب ایجاد اثرات فیزیولوژیک خاص با اصلاح فرآیندهای سلولی و مسیرهای متابولیکی در میزبان می‌شوند [۲۸]. پست‌بیوتیک‌ها با توجه به ساختار شیمیایی مشخص، غیرسمی و ایمن‌بودن، ماندگاری طولانی (پنج سال ماندگاری در نوشیدنی‌های تخمیری) و اینکه حاوی مولکول‌های مختلف دخیل در سیگنالینگ هستند، دارای فعالیت‌های زیستی مانند ضدالتهابی، تعدیل سیستم ایمنی، پیشگیری از چاقی، تعدیل فشارخون، کاهش کلسترول سرم، متوقف ساختن تکثیر سلولی، آنتی‌اکسیدانی و ضدسرطانی بوده و نقش اساسی و بالینی پروبیوتیک‌ها

را ایفا می‌کنند [۲۹]. در نتیجه با وجود اثربخش بودن پروبیوتیک‌ها، پست‌بیوتیک‌های حاصل از آن‌ها با کاهش خطر ابتلا به باکتری‌می^۱، ایجاد عفونت و یا افزایش پاسخ التهابی که برای برخی از مصرف‌کنندگان با سیستم ایمنی نامتعادل یا ضعیف نشان داده شده [۳۰]، دارای مزایای ایمنی بر پروبیوتیک‌ها بوده و به عنوان نسل جدید پروبیوتیک‌ها و جایگزین ایمن برای آن‌ها شناخته می‌شوند و می‌توانند در قالب سیستم دارویی یا غذاهای فراسودمند برای اهداف پیشگیری و درمانی مورد استفاده قرار بگیرند [۳۱].

تعریف و طبقه‌بندی پست‌بیوتیک‌ها

در سال‌های اخیر در گزارشات علمی از واژه‌هایی مانند «بیوژنیک^۲، سوپرناتانت^۳، ایبوتیک^۴، متابیوتیک^۵، پاراپروبیوتیک^۶، گوست‌پروبیوتیک^۷ و پست‌بیوتیک^۸» برای توصیف سلول‌های غیرزنده و متابولیت آن‌ها استفاده کرده‌اند [۳۲] که از بین آن‌ها، واژه «پست‌بیوتیک» در مجامع علمی بیشتر مورد توجه قرار گرفته است [۲۹]. پست‌بیوتیک‌ها شامل سه قسمت عمده سلول‌های میکروبی غیرفعال شده (پیکره سلول)، فراکسیون‌های سلول (اسید تیکوئیک^۹،

موروپپتیدهای^{۱۰} مشتق شده از پپتیدوگلیکان^{۱۱} پروتئین‌های سطح سلول، اندو و اگزوپلی‌ساکارید) و همچنین متابولیت‌های سلول (اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (SCFAs)، آنزیم‌ها، باکتریوسین‌ها و اسیدهای آلی) هستند که در زمان زنده بودن سلول‌های میکروبی ترشح شده یا پس از تجزیه شدن آن‌ها در محیط روده میزبان آزاد می‌شوند و چنانچه در مقدار کافی دریافت شوند، اثرات سلامت بخش از خود در میزبان بر جای می‌گذارند [۳۳،۳۲،۲۹]. به طور کلی پست‌بیوتیک‌ها بر اساس نوع و ترکیب شیمیایی به انواع لیپیدی، پروتئینی، کربوهیدراتی، ویتامینی و مولکول‌های پیچیده‌تر طبقه بندی می‌شوند، همچنین می‌توان پست‌بیوتیک‌ها را بر اساس فعالیت‌های فیزیولوژیک طبقه بندی کرد (شکل ۱). علاوه بر این، یافته‌های تحقیقات انجام شده [۳۴] بیانگر این بود که پست‌بیوتیک‌ها توانایی واکنش با سلول‌های اپی‌تلیال و سیستم ایمنی، متابولیسم توسط آنزیم‌های سیتوکروم پی ۴۵۰، توزیع مناسب و همچنین ظرفیت بالایی برای ارتباط با اندام‌ها و بافت‌های مختلف در میزبان دارند و می‌توانند چندین پاسخ فیزیولوژیکی را به صورت هم‌زمان ایجاد کنند. ذکر این نکته نیز حائز اهمیت است که پست‌بیوتیک‌ها نیز مانند ترکیبات پری‌بیوتیک، به جای افزودن گونه‌های جدید به میکروبیوتای روده، پروبیوتیک‌های موجود در دستگاه گوارش هر فرد را توسعه می‌دهند [۳۵].

¹⁰ Muropeptides

¹¹ Peptidoglycan

¹ Bacteremia

² Biogenic

³ Supernatant

⁴ Abiotic

⁵ Metabiotic

⁶ Paraprobiotic

⁷ Ghost probiotic

⁸ Postbiotic

⁹ Teichoic Acids



شکل ۱. انواع پست‌بیوتیک‌ها بر اساس نوع و ترکیب شیمیایی

بحث

بررسی نقش بالینی پست‌بیوتیک‌ها در سلامت و بیماری‌ها

در سال‌های اخیر تعداد قابل توجهی از مطالعات علمی اثرات سلامت بخش غذاها و یا مکمل‌های حاوی پست‌بیوتیک‌ها را گزارش نموده‌اند و این در حالی است که مکانیسم‌های عملکردی دقیق مربوط به اثرات سلامت بخشی آن‌ها هنوز به طور کامل شناخته نشده است [۳۶، ۲۹] (جدول ۲). از سوی دیگر داده‌های

علمی شواهدی ارائه می‌دهند که پست‌بیوتیک‌ها با توجه به ویژگی‌های خاص خود (غیرسمی، پایداری بالا، مقاوم به آنزیم‌های دستگاه گوارش) دارای خواص عملکردی مختلفی از جمله خواص ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدانی و تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی هستند و می‌توانند در قالب انواع مختلفی از سیستم‌های تحویل (دارویی، غذایی) برای نیل به اهداف ارتقا وضعیت سلامت میزبان مورد استفاده قرار بگیرند (شکل ۲).

جدول ۲. مطالعات صورت گرفته در مورد اثرات سلامت بخش / زیستی پست‌بیوتیک‌ها

منبع	اثرات سلامت بخش / زیستی	نوع مطالعه	پست‌بیوتیک مشتق شده	روش غیر فعال‌سازی	سوش پروبیوتیک
[۷۷]	کاهش چشم‌گیری در علائم بیماری انتربیت تکرویتیک در حیوانات مورد مطالعه	مدل حیوانی (موش، خوک)	I	UV*	لاکتوباسیلوس رامنسوس HN001
[۷۸]	تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی	In vitro	سلول غیر فعال شده	I	لاکتوباسیلوس پاراکارژی، لاکتوباسیلوس کارژی
[۷۹]	ضد التهابی	رده سلول‌های عضله انسانی	سوپرناتانت	I	لاکتوباسیلوس رامنسوس GG

[۸۰]	نقش محافظتی از سلول‌های روده	<i>In vitro</i>	I	TT**	لاکتوباسیلوس بولگاریکوس، لاکتوباسیلوس ترموفیلوس
[۸۱]	کاهش تکثیر سلولی	<i>In vitro</i>	سوپرناونت	I***	لاکتوباسیلوس رامنوسوس MD
[۸۲]	خاصیت ضد چاقی	مدل حیوانی (موش‌های چاق)	I	I	لاکتوباسیلوس آمیلوروس CP1563
[۸۳]	مهار رشد و توسعه اجرام بیماری‌زا	<i>In vitro</i>	I	I	بیفیدوباکتریوم بومیلوس SE5
[۸۴]	تحریک ایجاد پاسخ‌های ایمنی سلولی	<i>In vitro</i>	I	TT	بیفیدوباکتریوم سوبتیلیس FPTB13
[۳۳]	افزایش میزان آپوپتوز	<i>In vitro</i>	سوپرناونت	I	لاکتوباسیلوس پلانتارم sp
[۸۵]	مهار رشد اجرام بیماری‌زا در روده ماهی	مدل حیوانی (ماهی)	سلول غیر فعال شده	TT	بیفیدوباکتریوم بومیلوس SE5
[۸۶]	محافظت از کبد	رده سلول‌های کبد انسانی	سوسپانسیون سلول لیز شده	TT	لاکتوباسیلوس فرمنتوم BGHV110
[۸۷]	مهار رشد آئروموناس هیدروفیلا	مدل حیوانی (ماهی)	باکتریوسین	I	لاکتوباسیلوس پلانتارم I-UL4

UV*: روش استفاده از پرتوهای فرابنفش، TT*: روش استفاده از تیمار حرارتی، I***: تعیین نشده



شکل ۲. سازوکارهای اصلی دخیل در نقش بالینی پست بیوتیک‌ها

نقش پست بیوتیک‌ها در تعدیل سیستم ایمنی

مجموعه‌ای از شواهد به دست آمده، وجود یک ارتباط منسجم بین میکروبیوتای مفید روده (پروبیوتیک‌ها)، عملکرد بهینه سیستم ایمنی و برقراری وضعیت همئوستازیس در میزبان را تایید کردند [۶، ۳۷].

نتایج مطالعات در سال‌های اخیر مبین این است که بخش عمده‌ای از اثرات تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی توسط پروبیوتیک‌ها، مربوط به ترکیبات پست بیوتیک مشتق شده از آن‌ها می‌باشد [۲۹]. پست بیوتیک‌های مشتق شده از باکتری‌های اسید لاکتیک با سلول‌های

مقابل عامل عفونی ویروس نیز فعالیت قابل توجهی داشته باشند. در این رابطه پست‌بیوتیک‌های مشتق‌شده از *لاکتوباسیلوس گاسری* TMC-۳۵۶ و *لاکتوباسیلوس پلانتارم* IL-۱۳۷ توانایی چشمگیری در کاهش عفونت ناشی از ویروس آنفلانزا H1N1 از طریق تحریک ایمنی ذاتی و تولید اینترفرون در شرایط برون‌زی از خود نشان دادند [۴۴]. بنابراین پست‌بیوتیک‌های مشتق‌شده از باکتری‌های اسیدلاکتیک و بیفیدوباکتریوم را می‌توان به عنوان عامل ضد میکروبی ایمن در طیف وسیعی از محصولات دارویی جهت اهداف پیشگیری یا بهبود روش‌های درمانی و همچنین در محصولات غذایی جهت به تأخیر انداختن فساد و افزایش ماندگاری به کار گرفت.

نقش پست‌بیوتیک‌ها در تعدیل التهاب و بهبود درمان کولیت

التهاب مجموعه‌ای از واکنش‌های پیچیده سیستم ایمنی است که شامل تجمع و فعال‌سازی لکوسیت‌ها و پروتئین‌های پلازما در محل عفونت؛ مجاور شدن با توکسین‌ها و یا آسیب سلولی می‌باشد [۴۵]. پروبیوتیک‌ها و پست‌بیوتیک‌های مشتق‌شده از آن‌ها در مطالعات برون‌زی و درون‌زی با محوریت التهاب، اثر کاهشی قابل توجهی در پاسخ‌های التهابی ایجاد شده توسط ترکیباتی مانند لیپوپلی‌ساکارید از خود نشان دادند [۴۶]. در مطالعات اخیر، توانایی پست‌بیوتیک‌ها در کاهش پاسخ‌های التهابی را به حضور ترکیباتی مانند دیواره سلولی، اسید لیپوتیکوئیک و پپتیدوگلیکان نسبت می‌دهند که موجب کاهش تولید اینترلوکین ۸ (IL-8) (سیتوکین پیش‌التهابی) در سلول‌های اپی‌تلیال می‌شوند [۴۷]. کولیت به عنوان اختلال التهابی مزمن شناخته می‌شود که عملکرد طبیعی روده را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۴۸]. در یک مطالعه در مدل درون‌زی پست‌بیوتیک‌های مشتق‌شده از بیفیدوباکتریوم بیفیدوم و بیفیدوباکتریوم بروه از طریق تحریک تولید اینترلوکین ۱۰ (IL-10) و مهار تولید اینترلوکین ۸ (IL-8) که به ترتیب فعالیت ضد

اپی‌تلیال و سیستم ایمنی در ارتباط بوده و موجب فعال‌سازی ایمنی ذاتی و متعاقباً راه‌اندازی پاسخ دفاعی آنی در میزبان می‌شوند [۳۸]. در این رابطه اثر تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی توسط پروبیوتیک *لاکتوباسیلوس گاسری* و پست‌بیوتیک‌های مشتق‌شده از آن در مدل برون‌زی بررسی شد، یافته‌ها نشان دادند که پست‌بیوتیک‌های مشتق‌شده توانایی بالایی در تحریک سیستم ایمنی و تولید اینترلوکین ۱۲ (IL-12) داشتند. قابل‌تأمل است که نوع گونه‌های میکروبی، انواع روش‌های غیرفعال‌سازی و حفظ دوز موثر پست‌بیوتیک‌ها در سیستم‌های تحویل از فاکتورهای مهمی هستند که می‌توانند خاصیت تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی توسط پست‌بیوتیک‌ها را تحت تأثیر قرار دهند [۴۰، ۳۹].

نقش پست‌بیوتیک‌ها در مهار میکروارگانیزم‌های بیماری‌زا

توانایی پست‌بیوتیک‌ها در حفظ سلامتی میزبان در برابر عوامل بیماری‌زا می‌تواند از طریق مهار چسبندگی و کلونیزاسیون، پیشگیری از تهاجم به سایر بافت‌ها، مهار تشکیل بیوفیلم و همچنین بهبود عملکرد سیستم ایمنی در ایجاد پاسخ‌های مناسب ایجاد گردد [۴۱]. در یک مطالعه در مدل برون‌زی پست‌بیوتیک‌های مشتق‌شده از *لاکتوباسیلوس پلانتارم* در مجاورت با سلول‌های اپی‌تلیال قرار گرفته و به‌طور موثری توانایی چسبندگی و تهاجمی سالمونلا را کاهش داده بودند [۴۲]. ذکر این نکته حائز اهمیت است که علاوه بر باکتری‌های اسیدلاکتیک، پست‌بیوتیک‌های مشتق‌شده از گونه‌های بیفیدوباکتریوم نیز می‌توانند به‌طور موثری در جهت ارتقاء سلامت میزبان عمل کنند. در این رابطه پست‌بیوتیک‌های مشتق‌شده از بیفیدوباکتریوم BB۱۲ به‌طور چشمگیری از تشکیل و توسعه بیوفیلم‌های *استرپتوکوکوس موتانس* در حفره دهانی پیشگیری کردند [۴۳]. از سوی دیگر، نتایج مطالعات درون‌زی بیانگر این هستند که پست‌بیوتیک‌ها می‌توانند در

التهابی و پیش التهابی دارند، نقش موثری در بهبود روند درمان کولیت از خود نشان دادند [۴۹،۳۲]. "Colibiogen" محصول مشتق شده از کشت *اشریشیاکلی* است که حاوی ترکیباتی چون اسید آمینه، پپتید، پلی ساکارید و اسیدچرب است و خاصیت مهارکنندگی سوبه‌های سالمونلا مقاوم و حساس به آنتی‌بیوتیک در مدل برون‌زی را دارد؛ همچنین در بهبود کولیت روده‌ای نیز به طور موثری عمل می‌کند [۵۰]. در مجموع با توجه به ویژگی‌های خاص پست‌بیوتیک‌ها به ویژه غیرسمی، ایمن بودن آن‌ها و ایجاد ارتباط موثر با سیستم ایمنی، می‌توان در قالب محصولات دارویی و مکمل‌های حاوی ترکیبات پست‌بیوتیک در بهبود روند درمان اختلالات التهابی استفاده کرد.

نقش پست‌بیوتیک‌ها در بهبود درمان اسهال

اسهال اختلال شناخته شده دستگاه گوارشی است که معمولاً توسط عفونت‌های میکروبی و ویروسی ایجاد می‌شوند. قابل ذکر است که برخی روش‌های درمانی مانند رادیولوژی در افرادی که تحت تیمار هستند نیز می‌تواند موجب بروز اسهال شود [۵۱]. شواهد به دست آمده از مطالعات بالینی، نقش پروبیوتیک‌ها و پست‌بیوتیک‌های مشتق شده را در کاهش علائم و کنترل اسهال در مبتلایان نشان می‌دهند [۵۲]. در این رابطه برخی گزارشات علمی وجود یک رابطه مستقیم و منسجم بین مصرف مکمل حاوی پست‌بیوتیک‌های *لاکتوباسیلوس پلانتارم* و کاهش بروز اسهال را تایید می‌کنند. ایجاد تغییرات ساختاری مانند افزایش اندازه پرزهای روده و متعاقباً افزایش جذب مواد مغذی و همچنین ایجاد تغییرات در ترکیب میکروبیوتای مفید روده از مهم‌ترین سازوکارهای پست‌بیوتیک‌های مذکور می‌باشد [۵۳]. در گزارش مشابهی مصرف کپسول‌های حاوی ترکیبات پست‌بیوتیک از *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس* LB در افراد مبتلا به اسهال مزمن منجر به کاهش چشمگیری در دوره بیماری، بهبود دردهای شکمی، نفخ و وضعیت ظاهری

مدفوع شد [۵۴]. در یک مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی افراد مبتلا به اسهال و تحت درمان با ORS^۱، پست‌بیوتیک‌های *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس* LB به صورت پودر تهیه شده و به محلول ORS مورد مصرف مبتلایان اضافه شد که به طور معنی‌داری طول دوره بیماری را تا یک روز کاهش داده بود [۵۵]. با توجه به اثرات سودمند پست‌بیوتیک‌ها که موجب کاهش معنی‌داری در علائم، طول دوره بیماری و بهبود کیفیت زندگی مبتلایان می‌شود، پتانسیل زیادی برای بکارگیری در سیستم‌های دارویی و غذایی جهت بهبود روند درمان اسهال با کم‌ترین اثرات جانبی دارند.

نقش پست‌بیوتیک‌ها در بهبود آلرژی غذایی

آلرژی غذایی نوعی اختلال سیستم ایمنی محسوب می‌شود که تاثیر زیادی بر کیفیت زندگی مبتلایان دارد [۵۶]. در دو دهه پیش شیوع علائم بالینی مرتبط با آلرژی غذایی به ویژه در کشورهای توسعه یافته روند صعودی معنی‌داری در پیش گرفته که از لحاظ اقتصادی نیز حائز اهمیت می‌باشد [۵۷]. طبق نتایج مطالعات صورت گرفته بر روی طیف وسیعی از مواد غذایی، بیش از صد و هفتاد نوع ماده غذایی در ارتباط با آلرژی غذایی بودند که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به محصولات شیلاتی مانند ماهی و نرم‌تنان صدف‌دار، محصولات لبنی مانند شیر، گندم، سویا، تخم‌مرغ، انواع آجیل‌ها و دانه‌ها اشاره کرد [۵۸]. پژوهش‌هایی که با محوریت بررسی نقش میکروبیوتای روده در ارتقاء سلامت میزبان طراحی شده بودند، بیانگر وجود یک ارتباط مستقیم و پیچیده بین ترکیب میکروبیوتای روده با عملکرد سیستم ایمنی بودند. در این رابطه در حالتی که میکروبیوتای مفید به ویژه پروبیوتیک‌ها در محیط روده غالب می‌شوند از طریق ایجاد ارتباط با سلول‌های اپی‌تلیال و سیستم ایمنی علائم آلرژی غذایی در افراد مبتلا را تعدیل

¹ Oral Rehydration Salt

می‌کنند [۵۹]. طبق شواهد به دست آمده از مطالعات بالینی، پست‌بیوتیک‌ها به ویژه اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر از جمله بوتیرات نقش چشمگیری در کاهش علائم آلرژی غذایی در میزبان دارند. پست‌بیوتیک‌های مذکور با سلول‌های سیستم ایمنی میزبان وارد واکنش‌های القائی شده و موجب کاهش حساسیت میزبان در مقابل آنتی‌ژن‌های بی‌ضرر می‌شوند [۶۰]. پست‌بیوتیک اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر مشتق‌شده از گونه‌های *لاکتوباسیلوس* و *بیفیدوباکتریوم* ضمن اینکه منبع انرژی مهمی برای سلول‌های روده هستند، به گیرنده‌های مزدوج پروتئینی جی (GPRs) (واقع شده در قسمت راسی سلول‌های کولونوسیت، انتروسیت و سیستم ایمنی)، متصل شده و سلول‌های دندرتیک اپی‌تلیال و ماکروفاژها را برای تولید اینترلوکین ۱۰ (IL-10) تحریک می‌کنند، از سوی دیگر نیز موجب توسعه لنفوسیت‌های تی تنظیم‌کننده^۱ در گره‌های لنفاوی مزانتریک می‌شوند که در نهایت منجر به مهار پاسخ‌های التهابی و آلرژی ناشی از غذا می‌شوند [۶۱، ۵۷]. با توجه به اثرات مثبت پست‌بیوتیک‌ها در ایجاد ارتباط منسجم با سیستم ایمنی و برقراری پاسخ‌های ایمنی مناسب در جهت کاهش حساسیت میزبان به حضور برخی عوامل آنتی‌ژن و همچنین کاهش علائم التهاب، به عنوان راهبردی نوین در بهبود آلرژی‌های غذایی محسوب می‌شوند.

نقش پست‌بیوتیک‌ها در بهبود روش‌های درمانی سرطان

سرطان بیماری چندعاملی می‌باشد که رشد سلولی نامنظم و غیرقابل کنترل از بارزترین ویژگی‌های آن محسوب می‌شود [۶۲]. عواملی از قبیل نوع تولد و شیوه تغذیه نوزادان (موثر در ترکیب میکروبیوتای روده)، حضور میکروارگانیزم‌های بیماری‌زا و بیماری‌های مرتبط با آن‌ها (مستعد کردن میزبان برای شروع واکنش‌های التهابی)، شیوه زندگی (تغذیه، چاقی،

مصرف الکل، استعمال دخانیات و فعالیت فیزیکی)، عادات غذایی نامناسب (مصرف پیوسته و زیاد غذاهای سرخ‌شده، با نمک زیاد، چربی‌های اشباع، گوشت قرمز، نوشیدنی‌های قندی و مصرف فیبر کمتر)، مواجهه پیوسته با عواملی مانند اشعه فرابنفش، گاز رادون، آفت‌کش‌ها، آلودگی‌های محیطی و ترکیبات شیمیایی، روش‌های درمانی مانند رادیوتراپی، شیمی‌درمانی، هورمون‌درمانی و برخی داروهای شیمیایی که موجب تضعیف سیستم ایمنی میزبان می‌شوند، از جمله فاکتورهای مهمی برای توسعه سرطان محسوب می‌شوند [۶۳]. از جمله روش‌های درمانی معمول سرطان می‌توان به رادیودرمانی، ایمنی‌درمانی، شیمی‌درمانی و یا جراحی اشاره کرد که این روش‌ها غالباً با برخی اثرات نامطلوب همراه هستند که می‌توانند تأثیر سوئی بر کیفیت زندگی مبتلایان داشته باشند [۶۴]. در این رابطه از برخی مهم‌ترین اثرات نامطلوب روش‌های معمول درمانی می‌توان به مواردی همچون: ایجاد اختلال در عملکرد دستگاه گوارش، آسیب به سیستم عصبی محیطی، تغییر عملکرد غدد درون‌ریز، ایجاد اختلال در عملکرد سیستم ایمنی، تنفسی، قلب و عروقی، آرمی، درد و ضعف عضلانی، خستگی، اسهال و آسیب‌های پوستی اشاره کرد [۶۵]. با توجه به موارد اشاره شده مطالعات اخیر سعی در به کارگیری روش‌های درمانی با کم‌ترین اثرات نامطلوب را دارند [۶۶]. در سال‌های اخیر پژوهشگران توجه زیادی به غذاهای فراسودمند با محتویات ترکیبات زیستی مانند پروبیوتیک، پری‌بیوتیک و پست‌بیوتیک نموده‌اند. ترکیبات یادشده توانایی بهبود عملکرد سیستم گوارشی و ایمنی را از طریق اصلاح ترکیب میکروبیوتای روده و توسعه متابولیت‌های مشتق‌شده از آن‌ها را دارند که به نوبه خود موجب بهبود روش‌های درمانی معمول و کاهش اثرات نامطلوب آن‌ها در مبتلایان می‌شوند [۲۹]. شواهد به دست آمده از مطالعات بالینی، بیانگر نقش موثر پست‌بیوتیک‌ها در این زمینه می‌باشد، در این

¹ Tregs

رابطه در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی، مبتلایان در دو گروه قرار گرفتند که گروه اول فقط دارونما دریافت می‌کردند و گروه دوم علاوه بر دارونما، مکمل‌های پست‌بیوتیک را نیز دریافت کردند؛ نتایج مطالعه حاکی از کاهش معنی‌داری در شدت اسهال، دردهای شکمی، استفراغ، التهاب مخاط حفره دهانی، آتروفی، آسیب‌های پوستی، اختلالات سیستم ایمنی، عصبی و قلب و عروقی افراد گروه دوم در مقایسه با افراد گروه اول بود [۶۷]. برخی مکانیسم‌های مهم دخیل در عملکرد زیستی پست‌بیوتیک‌ها در بهبود روش‌های درمانی سرطان شامل: کاهش زنده‌مانی سلول، بهبود پاسخ‌های ایمنی، مهار عوامل سرطان‌زا و جهش‌زای طبیعی، فعال‌سازی مسیرهای مرگ سلولی، کاهش تهاجم میکروبی و التهاب ناشی از آن، افزایش میزان آپوپتوز در مقایسه با نکروز، کاهش فعالیت متالوپروتئیناز-۹ و خاصیت ضد تکثیر علیه سلول‌های سرطانی کولون می‌باشد [۶۸]. بنابراین پست‌بیوتیک‌ها با بهبود روش‌های درمانی و کاهش اثرات نامطلوب آن‌ها می‌توانند در قالب سیستم‌های تحویل دارویی یا غذایی در کنار دیگر روش‌های درمانی به کار گرفته شوند.

نقش پست‌بیوتیک‌ها در بهبود علایم بیماری کبدی ناشی از مصرف الکل

در بسیاری از کشورهای جهان، همگام با افزایش مصرف مشروبات الکلی، شیوع بیماری‌های کبدی نیز با افزایش چشم‌گیری همراه بوده است. مصرف مزمن الکل می‌تواند بروز حالت کبد چرب را در پی داشته باشد که با تجمع تری‌گلیسیرید و کلسترول در بافت کبد مشخص می‌شود [۶۹]. تعامل منسجم و شناخته‌شده‌ای بین عملکرد کبد و روده وجود دارد به طوری که مصرف الکل می‌تواند باعث ایجاد تغییرات در ترکیب و جمعیت میکروبیوتای روده و همچنین نفوذپذیری آن‌ها شود که متعاقباً موجب پیشرفت بیماری‌های کبدی خواهد شد [۷۰]. شواهد موجود، بیانگر نقش مفید پروبیوتیک‌ها در کنترل و کاهش

علایم بیماری‌های کبدی ایجاد شده به دنبال مصرف الکل هستند [۷۱]. در این رابطه در یک مطالعه بر روی حیوانات آزمایشگاهی (موش)، به منظور بررسی نقش این ترکیبات، پست‌بیوتیک‌های حاصله از *لاکتوباسیلوس برویس SBC8803* به شکل لیوفیلیزه تهیه شده و در مقادیر معین وارد حیره غذایی حاوی الکل شدند. در این مطالعه، ساز و کار اصلی پست‌بیوتیک *لاکتوباسیلوس برویس SBC8803* را به قابلیت آن در جلوگیری از افزایش سطح آمینوترانسفراز آسپاراتات (AST) و آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) در سرم و کلسترول تام و تری‌گلیسیرید در بافت کبد به دنبال مصرف الکل نسبت دادند. آنزیم‌های AST و ALT به‌طور معمول در سلول‌های کبدی یافت می‌شوند و به دنبال آسیب سلول‌های کبدی وارد سرم خون می‌شوند. همچنین، پست‌بیوتیک *لاکتوباسیلوس برویس SBC8803*، موجب مهار بیان بیش از حد mRNA مولکول TNF- α ، پروتئین‌های سیگنالی (SREBP-1)^۱ و SREBP-2 کبدی و افزایش بیان پروتئین شوک حرارتی ۲۵ (Hsp25) در روده کوچک می‌گردد. فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا (TNF- α) یک سایتو کین پیش‌التهابی است که در طیف مختلفی از سلول‌های خون‌ساز، غیرخون‌ساز و بدخیم تولید می‌شود. اگرچه سطح نرمال آن برای تنظیم پاسخ‌های ایمنی ضروری قلمداد می‌شود، اما تداوم واکنش ایمنی که در اثر تولید نابه‌جا و بیش از حد آن ایجاد می‌شود می‌تواند یکی از عوامل مهم در آسیب به بافت کبد باشد [۷۲] که به دنبال مصرف مکمل‌های حاوی ترکیبات پست‌بیوتیک، تولید این سیتو کین در کبد به دنبال مهار بیان mRNA مولکول TNF- α به میزان چشم‌گیری کاهش می‌یابد. پروتئین‌های سیگنالی SREBP-1 و SREBP-2 نیز به ترتیب در تنظیم رونویسی ژن‌های دخیل در سنتز تری‌گلیسیرید و کلسترول عمل می‌کنند که مهار بیان

¹ Sterol Regulatory Element Binding Protein 1

اولیه قسمت معدنی دندان شروع شده و به سمت تخریب موضعی مینا و عاج دندان پیش می‌رود که در صورت عدم درمان، التهاب پالپ و پری‌اپیکال را به دنبال خواهد داشت. در این رابطه، *استرپتوکوکوس موتانس* به عنوان میکروارگانیسم اصلی موجود در اکثر ضایعات پوسیدگی دندان شناخته می‌شود. راهبرد استفاده از پروبیوتیک‌ها و پست‌بیوتیک‌ها جهت بهبود بهداشت دهان و دندان، مفهوم نسبتاً جدیدی است که هم‌اکنون مورد بررسی مطالعات زیادی قرار گرفته است [۷۵]. کار تحقیقاتی انجام شده توسط تانزر و همکاران، بر روی حیوانات آزمایشگاهی (موش)، نشان داد که اضافه کردن پست‌بیوتیک *لاکتوباسیلوس پاراکازئی DSMZ16671* غیرفعال‌شده به روش حرارتی به حیره غذایی حاوی *استرپتوکوکوس موتانس*، بدون این که تأثیر منفی بر میکروبیوتای طبیعی حفره دهان داشته باشد، قادر به کاهش معنی‌داری در میزان پوسیدگی دندان‌های حیوانات مورد آزمایش بود. نتایج این مطالعه نشان داد که پست‌بیوتیک‌ها می‌توانند دارای نقش القائی رشد برای میکروبیوتای مفید و همچنین نقش مهارکنندگی برای میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا داشته باشند و بدین ترتیب می‌توانند از عوارض و بیماری‌های ناشی از رشد و توسعه اجرام بیماری‌زا در حفره دهانی جلوگیری کنند [۷۶]. این موضوع فرصتی را برای توسعه استفاده از محصولات بهداشتی و غذایی پست‌بیوتیکی را فراهم می‌کند که علاوه بر اثرگذاری در دستگاه گوارش میزبان، قادر به ایجاد اثرات درمانی و سلامت بخشی در دیگر قسمت‌های مختلف بدن نیز هستند.

نتیجه گیری

مطالعه مروری حاضر، حیطه جدیدی از تحقیقات در زمینه ترکیبات زیستی مشتق‌شده از پروبیوتیک‌ها را با تعداد محدودی از مقالات در این زمینه مدنظر قرار داده است. اطلاعات استخراج‌شده برای این مطالعه

آن‌ها نیز به کاهش تری‌گلیسیریدها و کلسترول موجود در کبد کمک می‌کند. افزایش Hsp25 در سلول‌های اپی‌تلیال نیز به نوبه خود موجب حفظ تمامیت و عملکرد سد اپی‌تلیال در برابر عوامل آسیب‌رسان می‌شود [۶۹]. بنابراین طبق نتایج به‌دست‌آمده پست‌بیوتیک‌ها نقش چشم‌گیری در کاهش علائم و بهبود وضعیت بیماری ایفا می‌کنند که این اهمیت آن‌ها را به عنوان یک عامل ایمن و امیدوارکننده در بهبود روند درمانی بیماری‌های کبدی ناشی از مصرف الکل آشکار می‌سازد.

نقش پست‌بیوتیک‌ها در کاهش عدم تحمل لاکتوز

عدم تحمل لاکتوز نوعی اختلال دستگاه گوارشی شایع در گستره جهانی می‌باشد. شیوع این بیماری در آسیا بالغ بر ۵۰ درصد تخمین زده شده است و در بعضی کشورهای آسیایی به ۱۰۰ درصد نیز می‌رسد [۷۳]. این بیماری را می‌توان با وجود علائمی از جمله نفخ، تورم، تهوع، استفراغ، درد شکم، اتساع شکمی و اسهال پس از مصرف لاکتوز و همچنین با انجام آزمایش HBT^۱ تشخیص داد. مطالعه‌ای که توسط رامپنگان و همکاران انجام شد، تأثیر تجویز ساشه‌های حاوی ترکیبات پست‌بیوتیک (Dialac) را در کودکان مبتلا به عدم تحمل لاکتوز بررسی کردند. در این مطالعه از آزمون HBT استفاده شد و مقیاس بیشتر از ۲۰ پی‌پی‌ام را به منزله عدم تحمل لاکتوز در نظر گرفتند. نتایج به‌دست آمده حاکی از کاهش معنی‌داری در مقیاس HBT مبتلایان بود و چنین نتیجه‌گیری شد که ساشه‌های پست‌بیوتیکی پتانسیل قابل‌قبولی در کاهش علائم بیماری و بهبود وضعیت کودکان مبتلا به عدم تحمل لاکتوز داشته و می‌توانند برای این منظور وارد عرصه تولید صنعتی شده و در جهت ارتقاء وضعیت سلامت افراد به کار گرفته شوند [۷۴].

نقش پست‌بیوتیک‌ها در کاهش پوسیدگی دندان

از شایع‌ترین بیماری مزمن در دوران نوزادی می‌توان به پوسیدگی دندان اشاره کرد. این بیماری با انحلال

^۱ Hydrogen Breath Test

از ۲۰ مقاله در راستای اهداف مطالعه استخراج شده است. نتایج این مطالعه مروری، دارای محدودیت‌هایی است. برخی مطالعات بالینی انجام گرفته در این حیطه، حجم نمونه پایینی داشته و طول دوره مداخله نیز نسبتاً کوتاه بوده است. همچنین فاکتورهای مختلفی مانند نوع گونه‌های پروبیوتیک مورد استفاده، انواع روش‌های غیرفعال‌سازی، استخراج و همچنین نوع سیستم حامل به کار گرفته شده برای پست‌بیوتیک‌ها می‌توانند در بروز خواص زیستی و سلامت بخشی آن‌ها موثر واقع شوند. بنابراین در مطالعات آتی تعیین دقیق فاکتورهای مذکور جهت حصول اثرات سلامت بخش پست‌بیوتیک‌های مدنظر امری ضروری قلمداد می‌شود. علی‌رغم تاثیر مثبت پروبیوتیک‌ها بر وضعیت سلامتی میزبان، با استناد به نتایج مطالعات صورت گرفته، ترکیبات پست‌بیوتیک می‌توانند در مقایسه با سلول‌های زنده پروبیوتیک والد خود از جنبه‌های تکنولوژیکی (پایداربودن)، بالینی (ایمن‌بودن) و اقتصادی (هزینه تولید پایین) دارای مزیت باشند. ذکر این نکته حائز اهمیت است که پست‌بیوتیک‌ها نیز مانند ترکیبات پری‌بیوتیک، به جای افزودن گونه‌های جدید به میکروبیوتای روده، پروبیوتیک‌های موجود در دستگاه گوارش هر فرد را توسعه می‌دهند و این بیانگر نقش حمایتی پست‌بیوتیک‌ها در رشد

میکروبیوتای مفید (پروبیوتیک‌ها) و برقراری شرایط یوبیوزیس و حفظ همئوستازیس میزبان می‌باشد. همچنین به نظر می‌رسد به عنوان راهکاری نوین، استفاده از پست‌بیوتیک‌ها چه به صورت مکمل دارویی و چه به صورت فرآورده‌های غذایی، تاثیرات امیدوارکننده‌ای در پیشگیری یا بهبود روش‌های درمانی و همچنین در محصولات غذایی جهت به تاخیر انداختن فساد، افزایش ماندگاری و توسعه غذاهای فراسودمند داشته باشند. مطالعات بیشتر برای تعیین روش‌های بهینه در تولید پست‌بیوتیک‌ها، شناسایی پست‌بیوتیک‌های جدید و همچنین ارزیابی معیارهای ایمنی و فعالیت‌های زیستی آن‌ها مورد نیاز هستند. علاوه بر این، مطالعات مداخله‌ای و کارآزمایی بالینی تصادفی و نیز مطالعات متابولومیکس به منظور تعیین دوز ایمن و موثر و همچنین تعیین دوره مصرف مناسب برای هر یک از ادعاهای سلامت بخش ترکیبات پست‌بیوتیک مورد نیاز هستند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشکده تغذیه و علوم غذایی و همچنین معاونت فناوری و تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی تبریز تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

- 1- Moludi J, Alizadeh M, Yagin NL, Pasdar Y, Nachvak SM, Abdollahzad H, et al. New insights on atherosclerosis: A cross-talk between endocannabinoid systems with gut microbiota. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2018 Sep;10(3):129.
- 2- Schmidt E, Torres-Espin A, Raposo P, Madsen K, Kigerl K, Popovich P, et al. Fecal transplant prevents gut dysbiosis and anxiety-like behaviour after spinal cord injury in rats. *PloS one*. 2020 Jan;15(1):1-22.
- 3- Vaghef-Mehrabany E, Rad AH, Alipour B, Vaghef-Mehrabany L, Asl MS. Formulation and design of probiotic supplements for rheumatoid arthritis patients. *Pharm Sci*. 2018 Mar;24(1):44-51.
- 4- Haghshenas B, Haghshenas M, Nami Y, Khosroushahi AY, Abdullah N, Barzegari A, et al. Probiotic assessment of *Lactobacillus plantarum* 15HN and *Enterococcus mundtii* 50H isolated from traditional dairies microbiota. *Adv Pharm Bull*. 2016 Mar;6(1):37.
- 5- Vaghef-Mehrabany E, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M, Homayouni-Rad A, Issazadeh K, Alipour B. Effects of probiotic supplementation on lipid profile of women with rheumatoid arthritis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Health Promot Perspect*. 2017 Mar;7(2):95.

- 6- Mohamadshahi M, Veissi M, Haidari F, Shahbazian H, Kaydani G-A, Mohammadi F. Effects of probiotic yogurt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. *BioImpacts*. 2014 Jun;4(2):83.
- 7- Pourfarzi F, Enteshari Mogaddam A, Yazdanbod A, Tazakkori Z, Farzaneh E, Mirzarahimi M. The effect of probiotic yogurt on controlling the symptoms of irritable bowel syndrome. *Ardabil Med J*. 2011 Mar;11(1):24-32. [Full text in Persian]
- 8- Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83(6):1256-64.
- 9- Theunissen J, Britz T, Torriani S, Witthuhn R. Identification of probiotic microorganisms in South African products using PCR-based DGGE analysis. *Int J Food Microbiol*. 2005 Jan;98(1):11-21.
- 10- Gezginc Y, Topcal F, Comertpay S, Akyol I. Quantitative analysis of the lactic acid and acetaldehyde produced by *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus bulgaricus* strains isolated from traditional Turkish yogurts using HPLC. *J Dairy Sci*. 2015 Mar;98(3):1426-34.
- 11- Kaur IP, Chopra K, Saini A. Probiotics: potential pharmaceutical applications. *Eur J Pharm Sci*. 2002 Feb;15(1):1-9.
- 12- Apostolou E, Kirjavainen PV, Saxelin M, Rautelin H, Valtonen V, Salminen SJ, et al. Good adhesion properties of probiotics: a potential risk for bacteremia? *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2001 Jul;31(1):35-9.
- 13- Ten Brink B, Damink C, Joosten H, In't Veld JH. Occurrence and formation of biologically active amines in foods. *Int J Food Microbiol*. 1990 Aug;11(1):73-84.
- 14- O'Brien J, Crittenden R, Ouwehand AC, Salminen S. Safety evaluation of probiotics. *Trends Food Sci Technol*. 1999 Dec;10(12):418-24.
- 15- Homayouni A, Azizi A, Ehsani M, Yarmand M, Razavi S. Effect of microencapsulation and resistant starch on the probiotic survival and sensory properties of synbiotic ice cream. *Food Chem*. 2008 Nov;111(1):50-5.
- 16- Raman M, Ambalam P, Doble M. Probiotics and bioactive carbohydrates in colon cancer management, 1st ed. India: Springer, 2016.
- 17- Adams CA. The probiotic paradox: live and dead cells are biological response modifiers. *Nutrition research reviews*. 2010 Jun;23(1):37-46.
- 18- Netzker T, Fischer J, Weber J, Mattern DJ, König CC, Valiante V, et al. Microbial communication leading to the activation of silent fungal secondary metabolite gene clusters. *Front Microbiol*. 2015 Apr;6:299.
- 19- Cassir N, Benamar S, La Scola B. *Clostridium butyricum*: from beneficial to a new emerging pathogen. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Jan;22(1):37-45.
- 20- Liong M-T. Safety of probiotics: translocation and infection. *Nutr Rev*. 2008 May;66(4):192-202.
- 21- Abriouel H, Muñoz MdCC, Lerma LL, Montoro BP, Bockelmann W, Pichner R, et al. New insights in antibiotic resistance of *Lactobacillus species* from fermented foods. *Food Res Int*. 2015 Dec;78:465-81.
- 22- Kim MJ, Ku S, Kim SY, Lee HH, Jin H, Kang S, et al. Safety Evaluations of *Bifidobacterium bifidum* BGN4 and *Bifidobacterium longum* BORI. *Int J Mol Sci*. 2018 May;19(5):1422.
- 23- Kothari D, Patel S, Kim S-K. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. *Biomed Pharmacother*. 2019 Mar;111:537-47.
- 24- Fleming PF, Berrington JE, Jacobs SE. Addressing safety concerns of probiotic use in preterm babies. *Early Hum Dev*. 2019 Aug;135:72-4.
- 25- Wegh CA, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep;20(19):4673.
- 26- Sharma A, Das P, Buschmann M, Gilbert JA. The future of microbiome-based therapeutics in clinical applications. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Oct;107(1):123-8.
- 27- Hibbing ME, Fuqua C, Parsek MR, Peterson SB. Bacterial competition: surviving and thriving in the microbial jungle. *Nat Rev Microbiol*. 2010 Jan;8(1):15-25.
- 28- Chua KJ, Kwok WC, Aggarwal N, Sun T, Chang MW. Designer probiotics for the prevention and treatment of human diseases. *Curr Opin Chem Biol*. 2017 Oct;40:8-16.

- 29- Aguilar-Toalá J, Garcia-Varela R, Garcia H, Mata-Haro V, González-Córdova A, Vallejo-Cordoba B, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci Technol*. 2018 May;75:105-14.
- 30- Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach JT, Hörmannspenger G, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut microbes*. 2010 May;1(3):164-85.
- 31- Shigwedha N. Probiological cell fragments (PCFs) as “novel nutraceutical ingredients”. *J Biosci Med*. 2014 Dec;2(03):43.
- 32- de Almada CN, Almada CN, Martinez RC, Sant'Ana AS. Paraprobiotics: evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends Food Sci Technol*. 2016 Dec;58:96-114.
- 33- Chuah L-O, Foo HL, Loh TC, Alitheen NBM, Yeap SK, Mutalib NEA, et al. Postbiotic metabolites produced by *Lactobacillus plantarum* strains exert selective cytotoxicity effects on cancer cells. *BMC Complement Med Ther*. 2019 Jun;19(1):114.
- 34- Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013 Apr;24(1):20399.
- 35- Rad AH, Maleki LA, Kafil HS, Zavoshti HF, Abbasi A. Postbiotics as novel health-promoting ingredients in functional foods. *Health Promot Perspect*. 2020 Jan;10(1):3.
- 36- Anderson RC. Are postbiotics the long sought-after solution for a leaky gut? *J Nutr*. 2019 Aug;149(11):1873-4.
- 37- Suchodolski JS, Jergens AE. Recent advances and understanding of using probiotic-based interventions to restore homeostasis of the microbiome for the prevention/therapy of bacterial diseases. *Microbiol Spectr*. 2016 Apr;823-41.
- 38- Piqué N, Berlanga M, Miñana-Galbis D. Health benefits of heat-killed (Tyndallized) probiotics: An overview. *Int J Mol Sci*. 2019 May;20(10):2534.
- 39- Chuang L, Wu K-G, Pai C, Hsieh P-S, Tsai J-J, Yen J-H, et al. Heat-killed cells of lactobacilli skew the immune response toward T helper 1 polarization in mouse splenocytes and dendritic cell-treated T cells. *J Agric Food Chem*. 2007 Nov;55(26):11080-6.
- 40- Ou CC, Lin SL, Tsai JJ, Lin MY. Heat-killed lactic acid bacteria enhance immunomodulatory potential by skewing the immune response toward Th1 polarization. *J Food Sci*. 2011 Jun-Jul;76(5):M260-M7.
- 41- Kareem KY, Ling FH, Chwen LT, Foong OM, Asmara SA. Inhibitory activity of postbiotic produced by strains of *Lactobacillus plantarum* using reconstituted media supplemented with inulin. *Gut pathogens*. 2014 Jun;6(1):23.
- 42- Moradi M, Mardani K, Tajik H. Characterization and application of postbiotics of *Lactobacillus spp.* on *Listeria monocytogenes* in vitro and in food models. *LWT*. 2019 Aug;111:457-64.
- 43- Schwendicke F, Horb K, Kneist S, Dörfer C, Paris S. Effects of heat-inactivated Bifidobacterium BB12 on cariogenicity of *Streptococcus mutans* in vitro. *Arch Oral Biol*. 2014 Dec;59(12):1384-90.
- 44- Kawase M, He F, Miyazawa K, Kubota A, Yoda K, Hiramatsu M. Orally administered heat-killed *Lactobacillus gasseri* TMC0356 can upregulate cell-mediated immunity in senescence-accelerated mice. *FEMS Microbiol Lett*. 2012 Jan;326(2):125-30.
- 45- Sochocka M, Donskow-Łysoniewska K, Diniz BS, Kurpas D, Brzozowska E, Leszek J. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease—a critical review. *Mol Neurobiol*. 2019 Mar;56(3):1841-51.
- 46- Li N, Russell WM, Douglas-Escobar M, Hauser N, Lopez M, Neu J. Live and heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* GG: effects on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines/chemokines in gastrostomy-fed infant rats. *Pediatr Res*. 2009 Aug;66(2):203-7.
- 47- Lopez M, Li N, Kataria J, Russell M, Neu J. Live and ultraviolet-inactivated *Lactobacillus rhamnosus* GG decrease flagellin-induced interleukin-8 production in Caco-2 cells. *J Nutr*. 2008 Nov;138(11):2264-8.
- 48- Xiao X, Kim J, Sun Q, Kim D, Park C-S, Lu T-S, et al. Preventive effects of cranberry products on experimental colitis induced by dextran sulphate sodium in mice. *Food chem*. 2015 Jan;167:438-46.

- 49- Sanaie S, Ebrahimi-Mameghani M, Mahmoodpoor A, Shadvar K, Golzari SE. Effect of a probiotic preparation (VSL# 3) on cardiovascular risk parameters in critically-ill patients. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2013 Jun;5(2):67.
- 50- Zihler A, Le Blay G, De Wouters T, Lacroix C, Braegger C, Lehner A, et al. In vitro inhibition activity of different bacteriocin-producing *Escherichia coli* against Salmonella strains isolated from clinical cases. *Lett Appl Microbiol*. 2009 Jul;49(1):31-8.
- 51- Linn YH, Thu KK, Win NHH. Effect of probiotics for the prevention of acute radiation-induced diarrhoea among cervical cancer patients: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019 Jun;11(2):638-47.
- 52- Lai H-H, Chiu C-H, Kong M-S, Chang C-J, Chen C-C. Probiotic *Lactobacillus casei*: Effective for managing childhood diarrhea by altering gut microbiota and attenuating fecal inflammatory markers. *Nutrients*. 2019 May;11(5):1150.
- 53- Loh TC, Foo HL, Sazili AQ, Bejo MH. Effects of feeding different postbiotic metabolite combinations produced by *Lactobacillus plantarum* strains on egg quality and production performance, faecal parameters and plasma cholesterol in laying hens. *BMC Vet Res*. 2014 Jul;10(1):149.
- 54- XIAO SD, Zhang DZ, Lu H, JIANG SH, LIU HY, Wang GS, et al. Multicenter randomized controlled trial of heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB in patients with chronic diarrhea. *Chin J Dig Dis*. 2002 Sep;3(4):167-71.
- 55- Liévin-Le Moal V, Sarrazin-Davila LE, Servin AL. An experimental study and a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the antisecretory activity of *Lactobacillus acidophilus* strain LB against nonrotavirus diarrhea. *Pediatrics*. 2007 Nov;120(4):e795-e803.
- 56- López-Fandiño R. Role of dietary lipids in food allergy. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019 Apr;1-18.
- 57- Paparo L, Nocerino R, Di Scala C, Della Gatta G, Di Costanzo M, Buono A, et al. Targeting food allergy with probiotics. *Probiotics and Child Gastrointestinal Health: Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health, Switzerland: Springer, 2019:57-68.*
- 58- Gupta RS, Springston EE, Warriar MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011 Jun;128(1):e9-e17.
- 59- Rad AH, Maleki LA, Kafil HS, Abbasi A. Postbiotics: A novel strategy in food allergy treatment. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020 Mar;11:1-8.
- 60- Nowak-W grzyn A, Chatchatee P. Mechanisms of tolerance induction. *Ann Nutr Metab*. 2017 May;70(Suppl. 2):7-24.
- 61- Gill P, Van Zelm M, Muir J, Gibson P. Short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 May;48(1):15-34.
- 62- Zagouri F, Korakiti A-M, Zakopoulou R, Kyriazoglou A, Zografos E, Haidopoulos D, et al. Taxanes during pregnancy in cervical cancer: A systematic review and pooled analysis. *Cancer Treat Rev*. 2019 Aug;79:101885.
- 63- Mendonça LA, dos Santos Ferreira R, de Cássia Avellaneda Guimarães R, de Castro AP, Franco OL, Matias R, et al. The complex puzzle of interactions among functional food, gut microbiota, and colorectal cancer. *Front Oncol*. 2018 Sep;8:325.
- 64- Kyrochristos ID, Roukos DH. Comprehensive intra-individual genomic and transcriptional heterogeneity: Evidence-based colorectal cancer precision medicine. *Cancer Treat Rev*. 2019 Nov;101894.
- 65- Oruç Z, Kaplan MA. Effect of exercise on colorectal cancer prevention and treatment. *World J Gastrointest Oncol*. 2019 May;11(5):348.
- 66- Chartier LC, Howarth GS, Mashtoub S. Combined nutraceuticals: A novel approach to colitis-associated colorectal cancer? *Nutr Cancer*. 2019 Mar;71(2):199-206.
- 67- Österlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, Saxelin M, Ollus A, Valta P, et al. Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *Br J Cancer*. 2007 Sep;97(8):1028-34.

- 68- Tiptiri-Kourpeti A, Spyridopoulou K, Santarmaki V, Aindelis G, Tompoulidou E, Lamprianidou EE, et al. *Lactobacillus casei* exerts anti-proliferative effects accompanied by apoptotic cell death and up-regulation of TRAIL in colon carcinoma cells. PloS one. 2016 Feb;11(2).
- 69- Segawa S, Wakita Y, Hirata H, Watari J. Oral administration of heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 ameliorates alcoholic liver disease in ethanol-containing diet-fed C57BL/6N mice. Int J Food Microbiol. 2008 Oct;128(2):371-7.
- 70- Wang Y, Liu Y, Sidhu A, Ma Z, McClain C, Feng W. *Lactobacillus rhamnosus* GG culture supernatant ameliorates acute alcohol-induced intestinal permeability and liver injury. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012 Jul;303(1):G32-G41.
- 71- Bull-Ottersen L, Feng W, Kirpich I, Wang Y, Qin X, Liu Y, et al. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG treatment. PloS one. 2013 Jan;8(1).
- 72- Farajzadeh D, Karimi-Gharigh S, Dastmalchi S. Tumor necrosis factor-alpha and its inhibition strategies. Tehran Med J. 2017 Jun;75(3):159-71. [Full text in Persian]
- 73- Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: a systematic review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2019 Feb;59(11):1675-83.
- 74- Rampengan NH, Manoppo J, Warouw SM. Comparison of efficacies between live and killed probiotics in children with lactose malabsorption. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2010 Mar;41(2):474-81.
- 75- Burton JP, Drummond BK, Chilcott CN, Tagg JR, Thomson WM, Hale JD, et al. Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. J Med Microbiol. 2013 Feb;62(6):875-84.
- 76- Tanzer J, Thompson A, Lang C, Cooper B, Hareng L, Gamer A, et al. Caries inhibition by and safety of *Lactobacillus paracasei* DSMZ16671. J Dent Res. 2010 Jun;89(9):921-6.
- 77- Good M, Sodhi CP, Ozolek JA, Buck RH, Goehring KC, Thomas DL, et al. *Lactobacillus rhamnosus* HN001 decreases the severity of necrotizing enterocolitis in neonatal mice and preterm piglets: evidence in mice for a role of TLR9. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014 Apr;306(11):G1021-G32.
- 78- Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Oct;105(43):16731-6.
- 79- Cicienia A, Santangelo F, Gambardella L, Pallotta L, Iebba V, Scirocco A, et al. Protective role of postbiotic mediators secreted by *Lactobacillus rhamnosus* GG versus lipopolysaccharide-induced damage in human colonic smooth muscle cells. J Clin Gastroenterol. 2016 Nov-Dec;50:S140-S4.
- 80- Zeng J, Jiang J, Zhu W, Chu Y. Heat-killed yogurt-containing lactic acid bacteria prevent cytokine-induced barrier disruption in human intestinal Caco-2 cells. Ann Microbiol. 2016 May;66(1):171-8.
- 81- Sharma M, Chandel D, Shukla G. Antigenotoxicity and cytotoxic potentials of metabiotics extracted from isolated probiotic, *Lactobacillus rhamnosus* MD 14 on Caco-2 and HT-29 Human colon cancer cells. Nutr Cancer. 2019 Jul;1-10.
- 82- Nakamura F, Ishida Y, Sawada D, Ashida N, Sugawara T, Sakai M, et al. Fragmented lactic acid bacterial cells activate peroxisome proliferator-activated receptors and ameliorate Dyslipidemia in obese mice. J Agric Food Chem. 2016 Feb;64(12):2549-59.
- 83- Wang C, Chuprom J, Wang Y, Fu L. Beneficial bacteria for aquaculture: nutrition, bacteriostasis and immunoregulation. J Appl Microbiol. 2019 Aug;128(1):28-40.
- 84- Kamilya D, Baruah A, Sangma T, Chowdhury S, Pal P. Inactivated probiotic bacteria stimulate cellular immune responses of Catla, *Catla catla* (Hamilton) in vitro. Probiotics Antimicrob Proteins. 2015 Mar;7(2):101-6.
- 85- Yang H-L, Xia H-Q, Ye Y-D, Zou W-C, Sun Y-Z. Probiotic *Bacillus pumilus* SE5 shapes the intestinal microbiota and mucosal immunity in grouper *Epinephelus coioides*. Dis Aquat Organ. 2014 Sep;111(2):119-27.

- 86- Dini M, Luki J, Djoki J, Milenkovi M, Strahini I, Goli N, et al. *Lactobacillus fermentum* postbiotic-induced autophagy as potential approach for treatment of acetaminophen hepatotoxicity. *Front Microbiol.* 2017 Apr;8:594.
- 87- Foo HL, Loh TC, Mutalib NEA, Rahim RA. The myth and therapeutic potentials of postbiotics. microbiome and metabolome in diagnosis, therapy, and other strategic applications, 8th ed. Elsevier, 2019: 201-11.