

Postbiotics as a Safe Alternative to Live Probiotic Bacteria in the Food and Pharmaceutical Industries

Aziz Homayouni-rad¹, Leili Aghebati-Maleki², Hossein Samadi-Kafil³, Amin Abbasi⁴, Nader Khani⁵

1.Professor, Department of Food Science and Technology, Faculty of Nutrition & Food Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ORCID ID: 0000-0001-6766-0108.

2.Assistant professor, Immunology Research Center, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ORCID ID: 0000-0002-0044-5961.

3.Assistant professor, Drug Applied Research Center, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ORCID ID: 0000-0001-6026-8795.

4.MSc Student, Student Research Committee, Faculty of Nutrition and Food Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. (Corresponding author), Tel: +98-4133854658, Email: aminabasi.tbz.med.ac@gmail.com. ORCID ID: 0000-0001-5957-0540.

5. MSc Student, Department of Food Science and Technology, Faculty of Nutrition & Food Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. ORCID ID: 0000-0001-8294-8708.

ABSTRACT

Background and Aim: Food is the fundamental need of human life and has nutrients that support growth and health. Gastrointestinal tract microbiota includes beneficial microorganisms which have therapeutic effects and are known as probiotics. The studies on appropriate probiotic strains have led to the separation and identification of specific metabolic byproducts of probiotics known as postbiotics.

Materials and Methods In this review study, relevant data were collected by searching for the keywords of "probiotics, postbiotics, immune system, bioactivity, disease, health improvement, food and pharmaceutical industries" in the Web of Science, PubMed, Medline and Scopus databases. All articles related to experimental studies were included in the study and articles without full text were excluded.

Results: The probiotics must maintain their survival against inappropriate growth conditions of the processing, storage, distribution, preparation, and digestive system so that they can exert their beneficial effects on health. Conversely, probiotic metabolites can successfully overcome these unfavorable conditions and maybe a good alternative to probiotics. Considering their specific chemical structure, safety, long shelf-life, and the fact that they contain various signaling molecules, postbiotics may have anti-inflammatory, immunomodulatory, antihypertensive, inhibitory effect on abnormal cell proliferation, and antioxidant activities.

Conclusions: Postbiotics can mimic the fundamental and clinical role of probiotics, and due to their unique characteristics, they can be used in a delivery system (pharmaceutical/functional foods) to achieve health-promotion objectives and also prevention, and treatment of diseases.

Keywords: Postbiotic, Probiotic, Functional foods, Immune system, Health promotion

Received: Aug 26, 2019

Accepted: April 10, 2021

How to cite the article: Aziz Homayouni-rad, Leili Aghebati-Maleki, Hossein Samadi-Kafil, Amin Abbasi, Nader Khani. Postbiotics as a safe alternative to live probiotic bacteria in the food and pharmaceutical industries. SJKU 2021;26(4):132-157.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

پست بیوتیک‌ها به عنوان جایگزین ایمن باکتری‌های زنده پروبیوتیک در صنایع غذایی و

دارویی

عزیز همایونی‌راد^۱، لیلی عاقبتی ملکی^۲، حسین صمدی کفیل^۳، امین عباسی^۴، نادر خانی^۵

۱. استاد، گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. کد ارکید: ۰۱۰۸-۶۷۶۶-۰۰۰۱-۰۰۰۰.
۲. استادیار، مرکز تحقیقات ایمنولوژی، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. کد ارکید: ۰۵۹۶۱-۰۰۴۴-۰۰۰۲-۰۰۰۰.
۳. استادیار، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، گروه میکروبی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. کد ارکید: ۰۸۷۹۵-۰۰۲۶-۰۰۰۱-۰۰۰۰.
۴. دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. (نویسنده مسئول)، تلفن ثابت: ۰۴۱۳۳۸۵۴۶۵۸، پست الکترونیک: aminabasi.tbz.med.ac@gmail.com. کد ارکید: ۰۵۴۰-۵۹۵۷-۰۰۰۱-۰۰۰۰.
۵. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۸۲۹۴-۸۷۰۸.

چکیده

زمینه و هدف: غذا ضرورت اساسی حیات انسان است و مواد مغذی لازم برای رشد و سلامتی را مهیا می‌کند. میکروبیوتای دستگاه گوارش انسان حاوی باکتری‌های مفیدی است که اثرات درمانی دارند و به عنوان پروبیوتیک شناخته می‌شوند. مطالعه در مورد سویه‌های پروبیوتیک مناسب منجر به جداسازی و شناسایی بعضی متابولیت‌های مشتق شده از پروبیوتیک به نام پست بیوتیک‌ها شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری داده‌های مربوطه با جستجوی کلید واژه‌های «پروبیوتیک، پست بیوتیک، سیستم ایمنی، زیست فعالی، بیماری، بهبود سلامت، صنایع غذایی و دارویی» در پایگاه‌های اطلاعاتی وب آو ساینس، پاب مد، مدلاین و اسکاپوس گردآوری شده است. تمامی مقالات مرتبط با مطالعات تجربی وارد مطالعه شده و مقالاتی که حاوی متن کامل نبودند از مطالعه خارج شدند.

یافته‌ها: باکتری‌های پروبیوتیک باید در برابر شرایط نامناسب رشد مراحل فرآوری، نگهداری، توزیع، آماده سازی و دستگاه گوارش زنده مانی خود را حفظ کنند تا بتوانند اثرات سلامتی بخش خود را ایفا کنند؛ درحالی که متابولیت‌های آن‌ها (پست بیوتیک‌ها) به خوبی بر این شرایط نامساعد فائق آمده و ممکن است جایگزین خوبی برای پروبیوتیک‌ها باشند. پست بیوتیک‌ها با توجه به ساختار شیمیایی مشخص، ایمن بودن، ماندگاری طولانی و اینکه حاوی مولکول‌های مختلف سیگنالینگ هستند، ممکن است دارای فعالیت‌های ضد التهابی، تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی و فشارخون، متوقف ساختن تکثیر سلولی غیر طبیعی و آنتی‌اکسیدانی باشند.

نتیجه‌گیری: پست بیوتیک‌ها توانایی ایفای نقش بالینی پروبیوتیک‌ها را داشته و با توجه به ویژگی‌های منحصر به فرد خود می‌توانند در یک سیستم تحویل (دارویی / غذاهای فراسودمند) جهت نیل به اهداف سلامتی بخش، پیشگیری و درمان بیماری‌ها مورد استفاده قرار بگیرند.

کلمات کلیدی: پست بیوتیک، پروبیوتیک، غذاهای فراسودمند، سیستم ایمنی، سلامت بخش

وصول مقاله: ۹۸/۶/۴ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۰/۱/۲۱ پذیرش: ۱۴۰۰/۱/۲۱

مقدمه

غذا نقش مهمی در زندگی داشته و مواد مغذی لازم برای رشد و نمو و سلامتی را مهیا می‌کند. روده انسان بزرگ‌ترین اندامی است که در تعدیل سیستم ایمنی بدن نقش دارد که حاوی 10^{14} باکتری از ۵۰۰ گونه مختلف است (۱). عوامل متعددی مانند ترکیب میکروبیوتای دستگاه گوارش، مجاری ادراری-تناسلی و شیر مادر، وضعیت تولد (طبیعی، سزارین)، شیوه‌های تغذیه در دوران پس از زایمان، عفونت‌های میکروبی، مصرف طیف گسترده‌ای از آنتی‌بیوتیک‌ها، رژیم غذایی بسیار فرآوری شده و کم فیبر، اختلالات دستگاه گوارشی و استرس در زندگی بر ترکیب و توازن میکروبیوم روده تأثیر به‌سزایی دارند. هر یک از این عوامل به نوبه خود می‌توانند نقشی مؤثر در ایجاد اختلال یا برقراری عملکرد مناسب و سلامت دستگاه گوارش داشته باشند (۲، ۳). از مهم‌ترین اختلالات مذکور می‌توان به دیس‌بیوزیس (Dysbiosis) اشاره کرد که به معنی اختلال در توازن میکروبیوتای روده است و موجب تسلط باکتری‌های بیماری‌زا در محیط روده می‌شود. مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها برای مدت طولانی در درمان بیماری‌های عفونی، پیشگیری از بیماری‌های مزمن (سرطان) و شیمی‌درمانی را می‌توان از عاملین اصلی دیس‌بیوزیس نام برد (۴، ۵). یوبیوزیس (Eubiosis) نیز وضعیتی در مقابل دیس‌بیوزیس است که اشاره به توازن میکروبیوتا در سیستم گوارشی دارد. معمولاً در این شرایط، گونه‌های بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیل‌ها غالب بوده و اثرات سلامت بخشی از خود بروز می‌دهند (۶). برای غلبه بر عدم تعادل در میکروبیوتای روده و تعدیل آن می‌توان از مواد غذایی حاوی پروبیوتیک، پری-بیوتیک و سین‌بیوتیک استفاده کرد (۷-۹). مطالعات متعدد شواهدی از چندین مکانیسم همچون ایجاد تغییرات در میکروبیوم روده، رقابت در چسبندگی به مخاط و اپی‌تلیوم، بهبود عملکرد پوشش دفاعی اپی‌تلیال و تعدیل سیستم ایمنی

بدن را که عامل تأثیرات سلامتی بخش سلول‌های باکتریایی مفید روده هستند، ارائه می‌کنند (۱۰-۱۲). قابل تأمل است که چنین مکانیسم‌هایی به وضعیت زنده بودن باکتری‌ها بستگی دارد (۱۳، ۱۴). با این حال، شواهد به دست آمده از مطالعات اخیر نشان می‌دهد که زنده ماندن باکتری‌ها برای دستیابی به اثرات سلامت بخش می‌تواند ضروری نباشد و همچنین همه مکانیسم‌ها و اثرات بالینی به طور مستقیم در ارتباط با باکتری-های زنده مطرح نباشند. در این رابطه ترکیبات زیستی مشتق-شده از پروبیوتیک‌ها (پست‌بیوتیک‌ها) با ایجاد همان اثرات سلامت بخش مرتبط با پروبیوتیک‌ها از طریق مسیرهای متابولیک مشابه یا متفاوت، امروزه مورد توجه گسترده‌ای قرار گرفته‌اند (۱۵، ۱۶). تحقیقات انجام شده توسط Lee و همکاران (۲۰۰۴) نشان می‌دهد که توانایی تحریک و تنظیم سیستم ایمنی بدن توسط چهار فراکسیون بیفید و باکتریوم بیفیدوم BGN4 (فراکسیون‌های پیکره سلول، عصاره سلولی، دیواره سلولی خالص و سوپرناتانت کشت سلولی) متفاوت بوده و هر کدام از آن‌ها الگوهای مختلفی در جریان واکنش-های ایمنی دارند (۱۷). علاوه بر این، فراکسیون عصاره بیفیدوباکتریوم و گونه‌های لاکتوباسیلوس که حاوی سطوح بالایی از کربوهیدرات‌های میکروبی هستند، دارای فعالیت‌های سرکوب‌کننده توموری در شرایط آزمایشگاهی (*in vitro*) می‌باشند (۱۸).

از دیدگاه بالینی نیز نتایج به‌دست آمده از مطالعات پیش‌بالینی (Pre-clinical) و بالینی (Clinical) بیانگر این هستند که برخی پروبیوتیک‌های مورد استفاده در مکمل‌های دارویی یا غذایی، گاهی اوقات با برخی اثرات نامطلوب، عفونت‌ها و مسائل ایمنی همراه هستند. از جمله این موارد می‌توان به انتقال ژن مقاومت بین دیگر میکروبیوتای روده، حضور فاکتورهای عامل حدت در برخی گونه‌های پروبیوتیک، الگوی کلونیزه شدن متفاوت و ممانعت از کلونیزه شدن دیگر میکروبیوتای

در این مطالعه مروری ساده برای شناسایی مطالعات انجام شده از طریق مراجعه به پایگاه‌های اطلاعاتی Web of Science، PubMed/Medline، Scopus و Google Scholar نسبت به جمع‌آوری مطالعات مرتبط از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۱ اقدام شد. برای جستجوی کلمات کلیدی مربوط به پست بیوتیک شامل Biogenic، Metabiotic، Pseudoprobiotic، Abiotic، Ghost-probiotic، Paraprobiotic و Postbiotic که بین‌شان از لغت «یا» (OR) استفاده شد و همچنین برای بخش دوم از کلمات کلیدی Health، Immune system، Bioactivity، Identification methods، Extraction methods، Food، Safety، Pharmaceutical 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 تأثیر مکمل یا محصول دارویی یا غذایی پست بیوتیک بر وضعیت سلامت میزبان، پیشگیری یا بهبود روند بیماری پرداخته بودند؛ مقالاتی که به بررسی روش‌های استخراج و شناسایی پست بیوتیک‌ها 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 به جز انگلیسی و فارسی نوشته شده باشند. در نهایت تعداد ۱۸۰ مقاله یافت شد که تعداد ۷۳ مقاله از آن‌ها به علت این که مرتبط با هدف مقاله حاضر نبودند، کنار گذاشته شدند. سپس چکیده ۱۰۷ مقاله مرتبط، تهیه و مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. در نهایت تنها ۳۰ مقاله که در راستای اهداف و معیارهای ورود مطالعه حاضر بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها

تعریف پست بیوتیک‌ها:

روده، منزیت، اندوکاردیت عفونی، عفونت‌های ادراری و باکتری می به ویژه در نوزادان، افرادی که تحت درمان با آنتی-بیوتیک بوده و عملکرد سیستم ایمنی ضعیفی دارند، اشاره کرد (۱۹-۲۳). همچنین از لحاظ تکنولوژیکی، حفظ زنده‌مانی پروبیوتیک‌ها در مراحل مختلف تولید، نگهداری و توزیع، انتخاب حامل‌های مناسب، تلاش برای استانداردسازی مقدار بهینه 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 مصرف کنندگان هستند (۲۴، ۲۵)؛ بنابراین، اصطلاحات جدیدی نظیر پاراپروبیوتیک (Paraprobiotic) و پست بیوتیک (Postbiotic) به وجود آمده‌اند که مفهوم بی‌نیازی از زنده‌مانی باکتری‌های پروبیوتیک برای ایجاد اثرات سلامتی بخش آن‌ها را توضیح دهند. علی‌رغم اثربخش بودن پروبیوتیک‌ها، پست بیوتیک‌های حاصل از آن‌ها ممکن است با کاهش خطر ابتلا به باکتری می (Bacteremia)، ایجاد عفونت و یا افزایش پاسخ التهابی که برای برخی از مصرف کنندگان با سیستم ایمنی نامتعادل یا ضعیف نشان داده شده، دارای مزایای ایمنی بر پروبیوتیک‌ها باشند (۲۶، ۲۷). در مطالعات قبلی صورت گرفته تنها تعداد اندکی از یافته‌های مربوط به پست بیوتیک‌ها وجود دارد که عمدتاً در مورد گونه‌های مختلف لاکتوباسیلوس بحث شده است. از این رو، در این بررسی اطلاعات جدید در رابطه با سایر گونه‌های باکتریایی و مخمری گزارش شده به عنوان منبع پست بیوتیک، خواص بیولوژیکی، اثرات سلامتی بخش و مکانیسم‌های بالقوه آن‌ها در فعالیت‌های مختلف زیستی گزارش شده است.

مواد و روش‌ها

پست‌بیوتیک‌ها، ترکیبات محلول شامل سلول غیرزنده، دیواره سلولی، سلول لیز شده، فراکسیون، ترشحات، اجزا و متابولیت‌های سلولی می‌باشند که از باکتری‌های پروبیوتیک به دست می‌آیند و چنانچه در مقدار کافی دریافت شوند، اثرات سلامت بخش از خود در میزبان بر جای می‌گذارند. همچنین پست‌بیوتیک‌ها اثرات سلامت بخش متابولیت‌های باکتری‌های پروبیوتیک را توجه نموده و بیانگر این هستند که چگونه باکتری‌های پروبیوتیک بعد عبور از سد‌های دفاعی دستگاه گوارش، اثرات درمانی از خود بروز می‌دهند. اثرات سلامتی بخش میکروبیوم روده از دو طریق اصلی تأمین می‌شود، مسیر اول وابسته به زنده‌مانی میکروبیوم بوده (پروبیوتیک) و مسیر دیگر وابسته به محصولات غیر زنده میکروبیوم (پست‌بیوتیک) هستند (۲۸-۳۰). غیرفعال کردن سلول‌های باکتریایی با روش‌های فیزیکی (شکستن مکانیکی، تیمار حرارتی، تابش اشعه گاما یا اشعه ماوراء بنفش، فشار هیدرواستاتیک بالا، خشک کردن انجمادی، فراصوت) و یا روش‌های غیرفعال‌سازی شیمیایی (غیر فعال‌سازی به وسیله اسید) انجام می‌گیرد که می‌تواند ساختارهای سلولی یا عملکرد فیزیولوژیکی آن‌ها را تغییر دهد. از این رو بعد از اعمال این روش‌ها، باکتری‌ها قادر به رشد نیستند؛ ولی تأثیرات مثبت خود را همچنان حفظ خواهند کرد (۳۱، ۳۲). از سوی دیگر اصطلاح پست‌بیوتیک، همچنین به عنوان متابولیت‌های محلولی هستند که توسط باکتری‌های زنده ترشح شده یا بعد از لیز شدن باکتری از ساختار آن آزاد می‌شوند. این محصولات جانبی با فراهم آوردن فعالیت زیستی بیشتر، اثرات فیزیولوژیکی خاصی را به میزبان ارائه می‌دهند (۳۳). اسیدهای چرب کوتاه زنجیر

(Short-chain fatty acids)، آنزیم‌ها، پپتیدها، اسید تیکوئیک (Teichoic-acids)، پپتیدوگلیکان (Peptidoglycan) مشتق شده از موروپتیدها (Muropeptides)، اندو- و آگرو-پلی ساکارید، پروتئین‌های سطحی سلول، ویتامین‌ها، پلاسما لوژن‌ها (Plasmalogen) اسیدهای آلی نمونه‌هایی از پست‌بیوتیک‌های محلول تولیدی توسط گونه‌های پروبیوتیک هستند (۳۴). با وجود این که مکانیسم‌های مربوط به اثرات مفید سلامت بخش پست‌بیوتیک‌ها به طور کامل شناخته شده نیست، داده‌های علمی شواهدی ارائه می‌دهند که پست‌بیوتیک‌ها دارای خواص عملکردی مختلفی از جمله خواص ضد میکروبی، آنتی-اکسیدانی و تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی هستند. این ویژگی‌ها می‌توانند به طور مثبت در هموستازیس (Homeostasis) میکروبیوم و یا مسیرهای متابولیک و سیگنالینگ میزبان تأثیر داشته و در نتیجه قادر به تحریک و تنظیم فعالیت‌های فیزیولوژیکی، ایمونولوژیکی، عصبی-هورمونی و تنظیمی میزبان خواهند بود (۳۵). امروزه منابع علمی در دسترس در رابطه با مبانی، جنبه‌های درمانی و تکنولوژیکی باکتری‌های زنده «پروبیوتیک‌ها» وجود دارد و در اکثر این منابع بر سلول کامل (سلول‌های زنده یا غیرزنده) یا اجزای دیواره سلولی متمرکز شده است و توجه کمی برای بخش محلول درون سلول (پست‌بیوتیک‌ها) معطوف شده است. اگرچه اهمیت پست‌بیوتیک‌ها نسبتاً نادیده گرفته شده است؛ اما مطالعاتی که اثرات مفید سلامت بخش آن‌ها را بررسی می‌کنند، در حال افزایش است (۳۶) (شکل ۱).



شکل ۱. روند روبه رشد پژوهش های صورت گرفته در سال های اخیر با محوریت پست بیوتیک ها (بر گرفته از پایگاه اطلاعاتی Pubmed).
 طبقه بندی پست بیوتیک ها:

های زیست فناوری می توان پروبیوتیک های نوترکیبی را طراحی کرد که قادر به ارائه خواص مفید مانند تولید متابولیت های زیست فعال خاصی باشند. پست بیوتیک ها بر اساس نوع و ترکیب شیمیایی به انواع لیپیدی (بوتیرات (Butyrate)، پروپیونات (Propionate)، دی متیل استیل مشتق شده از پلاسما لوزن)، پروتئینی (مانند لاکتوسپین (Lactocepim)، مولکول P ۴۰، کربوهیدراتی (پلی ساکارید غنی از گالاکتوز و اسید تیکوئیک)، ویتامینی (ویتامین های گروه B)، اسیدهای آلی (اسید پروپیونیک و ۳- فنیل لاکتیک اسید) و مولکول های پیچیده تر مانند پپتیدو گلیکان مشتق شده از موروپپتیدها، اسید لیپوتیکوئید (Lipoteichoic acid) یا بر اساس عملکرد فیزیولوژیکی آنها طبقه بندی می شوند (۳۹) (جدول ۱).

باکتری هایی که در روده حضور دارند، مواد غذایی مورد نیاز خودشان را از محیط روده میزبان تأمین می کنند. این باکتری ها در طول چرخه زندگی خود متابولیت هایی با وزن مولکولی پایین تولید می کنند که این ترکیبات نقش مهمی در تنظیم رشد و نمو، تولید مثل، رشد دیگر ارگانیسم های مفید، ارتباطات سلولی و محافظت در مقابل عوامل استرس زا ایفا می کنند (۳۷). برخی از این متابولیت های محلول توسط باکتری های زنده ترشح شده یا پس از لیز شدن باکتری ها در محیط روده میزبان آزاد می شوند و با ارائه تغییرات فیزیولوژیکی با اصلاح فرآیندهای سلولی و مسیره های متابولیکی در میزبان، اثرات فیزیولوژیکی خاصی را به وجود می آورند (۳۸). اگر چه خصوصیات عملکردی مفید باکتری ها متفاوت از یکدیگر هستند، از نظر تکنیکی با استفاده از روش-

جدول ۱. مطالعات انجام شده در مورد اثرات زیست فعالی پست بیوتیک ها در مدل *in vivo* و *in vitro*.

مطالعه/سال	باکتری	پست بیوتیک مشتق شده	نوع مطالعه	زیست فعالی و تأثیرات	روشن شناسایی و جداسازی	منبع
Tejada-Simon and Pestka (۱۹۹۹)	گونه های بیفیدوباکتریوم، لاکتوباسیلوس اسیدفیلوس، لاکتوباسیلوس کازئی،	اجزای دیواره سلولی و عصاره	ماکروفازهای رده RAW سلولی	تعدیل سیستم ایمنی	عدم وجود اطلاعات کافی	(۴۰)

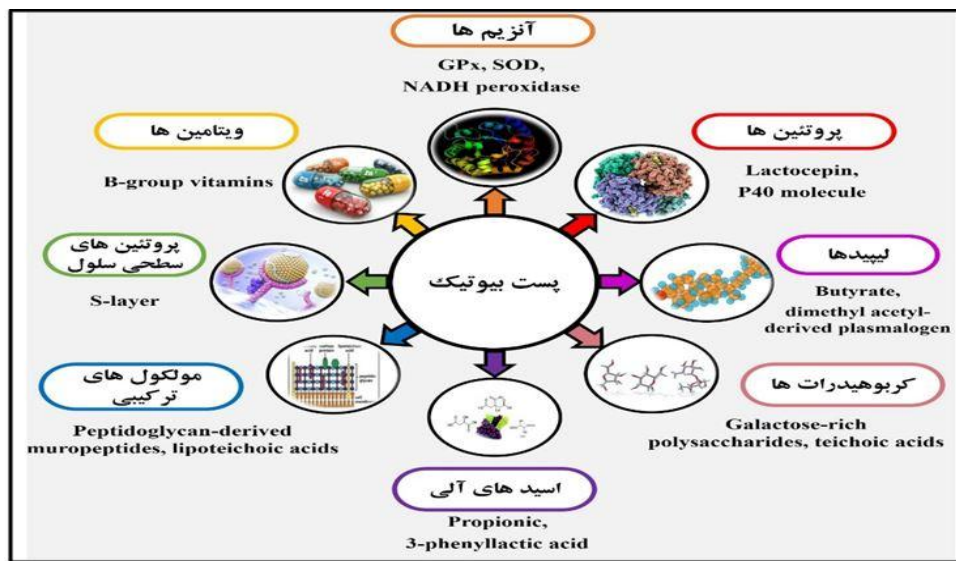
				سیتوپلاسمی	لاکتوباسیلوس دلبروکی زیر گونه بولگاریکوس، لاکتوباسیلوس هلویتیکوس، لاکتوباسیلوس روتری و استرپتوکوکوس ترموفیلوس	
(۴۱)	عدم وجود اطلاعات کافی	تعدیل سیستم ایمنی	رده سلولی سرطانی کولون (Caco-2 cells)	فراکسیون سیتوزول	فکالی باکتریوم پراستری A 2_165	Sokol et al. (۲۰۰۸)
(۱۷)	عدم وجود اطلاعات کافی	تعدیل سیستم ایمنی	ماکروفاژهای رده سلولی RAW264.7	عصاره سلولی، سوپرناتانت و دیواره سلولی خالص	بیفیدوباکتریوم بیفیدوم BGN 4	Lee et al. (۲۰۰۴)
(۴۲)	ستون Octyl- Sepharese CL-4B	تعدیل سیستم ایمنی	رده سلولی سرطانی کولون (HT-29 cells)	لیپوتیکوئیک اسید	لاکتوباسیلوس جانسونی La 1، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس La 10	Vidal et al. (۲۰۰۲)
(۴۳)	عدم وجود اطلاعات کافی	تعدیل سیستم ایمنی	سلول های دندریتیک انسانی مشتق از مونوسیت های خونی	سوپرناتانت کشت	لاکتوباسیلوس پاراکازنی B 21060	Mileti, Matteoli, Iliev, and Rescigno (۲۰۰۹)
(۴۴)	عدم وجود اطلاعات کافی	ضد التهابی	غشای مخاطی از روده بزرگ (انسانی)	سوپرناتانت کشت	لاکتوباسیلوس پاراکازنی B 21060	Tsilingiri et al. (۲۰۱۲)
(۳۳)	عدم وجود اطلاعات کافی	ضد التهابی	سلول های ماهیچه صاف روده بزرگ (انسانی)	سوپرناتانت کشت	لاکتوباسیلوس رامنسوس GG	Cicenia et al. (۲۰۱۶)
(۴۵)	عدم وجود اطلاعات کافی	ضد تکثیر سلولی	سلول های سرطانی گردن رحم، سرطان سینه انسانی، گلیوبلاستوما انسانی، سرطانی کبد، سرطانی متانه، سرطانی پانکراس، سرطانی کولون انسانی	ترکیبات داخل سلول	لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس ATCC، لاکتوباسیلوس برویس ATCC 8287، لاکتوباسیلوس کازنی YIT 9029 و لاکتوباسیلوس رامنسوس GG	Choi et al. (۲۰۰۶)

(۴۶)	عدم وجود اطلاعات کافی	ضد تکثیر سلولی	سلول های سرطان کولون موش و انسان	سوسپانسیون سلول لیز شده	لاکتوباسیلوس کازنی ATCC 393	Tiptiri-Kourpeti et al. (۲۰۱۶)
(۴۷)	عدم وجود اطلاعات کافی	آنتی اکسیدان	مدل آزمایشگاهی	ترکیبات داخل سلول	استرپتوکوکوس سالیوار یوس زیر گونه ترموفیلوس لاکتوباسیلوس دلبروکی زیر گونه بولگاریکوس ATCC 11842	Ou et al. (۲۰۰۶)
(۴۸)	عدم وجود اطلاعات کافی	آنتی اکسیدان	مدل آزمایشگاهی	ترکیبات داخل سلول	لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس KCTC 3111 لاکتوباسیلوس جانسونی KCTC 3141 لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس KCTC 3151 و لاکتوباسیلوس برویس KCTC 3498	Kim et al. (۲۰۰۶)
(۴۹)	عدم وجود اطلاعات کافی	آنتی اکسیدان	مدل آزمایشگاهی	ترکیبات داخل سلول	لاکتوباسیلوس کازنی SY13، لاکتوباسیلوس دلبروکی زیر گونه بولگاریکوس LJJ	Zhang et al. (۲۰۱۱)
(۵۰)	عدم وجود اطلاعات کافی	آنتی اکسیدان	مدل آزمایشگاهی	ترکیبات داخل سلول	بیفیدوباکتریوم، لاکتوباسیلوس، لاکتوکوکوس و استرپتوکوکوس ترموفیلوس	Amaretti et al. (۲۰۱۳)
(۵۱)	عدم وجود اطلاعات کافی	کاهندگی کلسترول سرم	مدل موش صحرائی با کلسترول بالا	سوسپانسیون سلول لیز شده	بیفیدوباکتریوم لانگوم SPM 1207	Shin et al. (۲۰۱۰)
(۵۲)	کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا، طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته ای پروتون	کاهندگی فشار خون	مدل موش صحرائی مبتلا به پر فشاری خون کلیوی	کمپلکس پلی ساکارید- گلیکوپپتید	لاکتوباسیلوس کازنی YIT 9018	Sawada et al. (۱۹۹۰)
(۳۹)	عدم وجود اطلاعات کافی	ضد چاقی	مدل موش چاق	سلول لیز شده	لاکتوباسیلوس آمیلوروس CP 1563	Nakamura et al. (۲۰۱۶)
(۵۳)	عدم وجود	محافظت کبدی	رده سلولی	سوسپانسیون	لاکتوباسیلوس فرمنتوم BGHV 110	Dinić et al.

	اطلاعات کافی		سرطانی کبد (انسانی)	سلول لیز شده		(۲۰۱۷)
(۵۴)	عدم وجود اطلاعات کافی	محافظة کبدی	سلول‌های کبدی موش کشت داده شده	ترکیبات داخل سلول	انتروکوکوس لاکتیس IITRHR1 و لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس MTCC 447	Sharma et al. (۲۰۱۱)
(۵۵)	عدم وجود اطلاعات کافی	ضد میکروبی	مدل آزمایشگاهی	سوپرنا تانت کشت	لاکتوباسیلوس پلان تاروم RI11 ,RG14 ,RG11 RS5 و TL1 ,UL4	Kareem et al. (۲۰۱۴)
(۵۶)	طیف سنجی جرمی تکنیک جذب و یونش لیزری با ماتریکس	تعدیل سیستم ایمنی	سلول‌های مونوسیت (انسانی)	لیپوتیکوئیک اسید	لاکتوباسیلوس پلان تاروم K 8	Kim et al. (۲۰۱۱)
(۵۷)	ستون Macro- prepHigh Q and Octyl- Sepharose CL-4B	تعدیل سیستم ایمنی	ماکروفاژهای رده سلولی RAW264.7	لیپوتیکوئیک اسید	لاکتوباسیلوس کازئی YIT 9029 و لاکتوباسیلوس فرمنتوم YIT 0159	Matsuguchi et al. (۲۰۰۳)
(۵۸)	عدم وجود اطلاعات کافی	تعدیل سیستم ایمنی و ضد التهابی	سلول‌های چند هسته‌ای (انسانی)	اجزای دیواره سلول	باسیلوس کوآگولانس	Jensen, Benson, Carter, and Endres (۲۰۱۰)
(۵۹)	عدم وجود اطلاعات کافی	ضد تکثیر سلولی و القا آپتوز	رده سلولی سرطانی کولون (Caco-2 cells)	فراکسیون پروتئینی دیواره سلولی	لاکتوباسیلوس پاراکازئی	Nozari et al. (۲۰۱۹)
(۶۰)	عدم وجود اطلاعات کافی	مهار مسیر سیگنالی Wnt/ β - catenin و تعدیل ترکیب میکروبیوتای روده	رده سلولی سرطانی کولون (Caco-2, HCT-116 cells)	اسیدهای چرب کوتاه زنجیر	کلستریدایوم بوتریکوم	Chen et al. (۲۰۲۰)
(۶۱)	عدم وجود اطلاعات کافی	تحریک پاسخ آپتوز با فعال- سازی c-jun N- terminal kinase	رده سلولی سرطانی کولون (SW-620)	سوپرنا تانت کشت و فری- کروم	لاکتوباسیلوس کازئی ATCC334	Konishi et al. (۲۰۱۶)

بافت‌های مختلف در میزبان دارند و می‌توانند چندین پاسخ زیستی را به صورت هم‌زمان ایجاد کنند (۶۴, ۶۵). ذکر این نکته نیز حائز اهمیت است که پست بیوتیک‌ها نیز مانند ترکیبات پری‌بیوتیک، به جای افزودن گونه‌های جدید به میکروبیوتای روده، پروبیوتیک‌های موجود در دستگاه گوارش هر فرد را توسعه می‌دهند (۱۶, ۶۶). این امر بیانگر ضرورت بررسی ایمنی، بهینه‌سازی روش‌های مختلف استخراج و شناسایی ترکیب شیمیایی پست بیوتیک‌ها و بررسی نقش فیزیولوژیکی آن‌ها در سیستم‌های بیولوژیکی می‌باشد که موجب تسهیل در به‌کارگیری ترکیبات پست بیوتیک در فرمولاسیون‌های دارویی یا غذایی می‌شود (شکل ۲).

به طور کلی پست بیوتیک‌ها با توجه به ساختار شیمیایی مشخص، داشتن نمایه ایمن، ماندگاری طولانی و این‌که حاوی مولکول‌های مختلف سیگنالینگ هستند، دارای فعالیت‌های ضدالتهابی، تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی بدن، پیشگیری از چاقی، تعدیل‌کنندگی فشارخون، کاهش کلستریول سرم، متوقف ساختن تکثیر سلولی و آنتی‌اکسیدانی بوده و نقش اساسی و بالینی پروبیوتیک‌ها را ایفا می‌کنند و همچنین در طیف وسیعی از محصولات غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۶۲). علاوه بر این، تحقیقات انجام شده (۶۳) نشان داد که پست بیوتیک‌ها توانایی‌های جذب، متابولیسم، توزیع مناسب و همچنین ظرفیت بالایی برای سیگنالینگ با اندام‌ها و



شکل ۲. انواع پست بیوتیک‌ها همرا با اثرات سودمندی برای میزبان.

برخی از پروبیوتیک‌ها می‌توانند واکنش التهابی موضعی شبیه واکنش ناشی از حضور گونه‌های سالمونلا ایجاد کنند. علاوه بر این، مشاهداتی مرتبط با مصرف باکتری‌های پروبیوتیک زنده (ایجاد نفخ، تغییر مکان به خارج از محیط روده، حضور باکتری در خون و انتقال احتمالی ژن مقاومت آنتی‌بیوتیکی) گزارش شده است و در مواردی اختلالات عمده (سرکوب

ایمنی پست بیوتیک‌ها: شواهد حاکی از آن است که پست بیوتیک‌ها می‌توانند اثرات سلامتی بخش پروبیوتیک‌ها را داشته باشند، البته این در حالی است که مصرف مواد غذایی حاوی پروبیوتیک زنده ممکن است همیشه بی‌ضرر نباشد. در سال ۲۰۱۲ در یک آزمایش در مدل برون‌جاندار (Ex vivo) (۴۴) مشاهده کردند که

ریز مغذی‌ها (Micronutrients) بود. دیگر کارآزمایی‌های بالینی بررسی شده هیچ گزارشی مبنی بر عوارض جانبی پست بیوتیک‌ها ذکر نکرده بودند؛ بنابراین در حال حاضر تنها تعداد محدودی از مطالعات در مورد برخی اثرات جانبی پست-بیوتیک‌ها گزارش ارائه نموده‌اند؛ لذا بحث ایمنی پست-بیوتیک‌ها همچنان مطرح است و انجام مطالعات در مقیاس آزمایشگاهی، مدل حیوانات آزمایشگاهی و نهایتاً مطالعات کارآزمایی بالینی در آینده می‌تواند اطلاعات با ارزشی در این مورد ارائه دهد (۷۰).

روش‌های شناسایی، جداسازی و تولید پست‌بیوتیک‌ها در تکنولوژی تولید مواد غذایی تخمیری، فرآیند تخمیر را به عنوان یکی از مهم‌ترین منابع تولید پست‌بیوتیک‌ها به شکل طبیعی در نظر می‌گیرند که در طی آن حضور ترکیبات پری-بیوتیک به عنوان مواد اولیه تولید برخی از پست‌بیوتیک‌ها در اختیار سلول‌های میکروبی دخیل در فرآیند تخمیر قرار می‌گیرند. سلول‌های میکروبی ضمن رشد از ترکیبات پری-بیوتیک (اینولین، لاکتولوز، نشاسته مقاوم، گزبلوالیگوساکاریدها، فروکتوالیگوساکارید، لاکتوساکارز، تاگاتوز) استفاده کرده و به شکل طبیعی و یا در پاسخ به شرایط محیطی، طیف گسترده‌ای از ترکیبات پست‌بیوتیکی با خواص مختلف زیستی (ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدانی، ضد سرطانی و غیره) را به وجود می‌آورند که به شکل طبیعی ماتریکس غذایی خود را از حیث وجود این ترکیبات سودمند غنی‌سازی می‌کنند (۷۱). علاوه بر روش طبیعی تولید پست-بیوتیک‌ها می‌توان با استفاده از روش‌های مختلف آزمایشگاهی ترکیبات فوق را به شکل خالص‌تر و با قدرت عملکردی بالایی تولید کرد که قابلیت استفاده در طیف گسترده‌ای از مواد غذایی برای بهبود وضعیت تغذیه‌ای و زمان ماندگاری محصولات غذایی و اهداف سلامت بخشی در مصرف‌کنندگان داشته باشند (۷۲). معمولاً تولید پست‌بیوتیک‌ها شامل تکنیک‌های تخریب سلولی مانند تیمارهای حرارتی و

سیستم ایمنی بدن، نوزادان نارس) و اختلالات جزئی (اختلال در عملکرد لایه پوششی اپی‌تلیال روده، دریافت همزمان طیف گسترده‌ای از آنتی‌بیوتیک‌ها که موجب ایجاد مقاومت در پروبیوتیک‌ها می‌شوند) عوامل خطر برای عوارض جانبی مصرف فرم زنده پروبیوتیک‌ها هستند (۶۷). از این رو، استفاده از پست‌بیوتیک‌ها می‌تواند یک جایگزین معتبر و مطمئن برای پیشگیری از عوامل خطر مرتبط با باکتری‌های پروبیوتیک زنده باشد که یک سری قابلیت‌های کاربردی برای پست‌بیوتیک‌ها، از جمله تبدیل به یک راهکار مناسب برای درمان برخی از بیماری‌ها را در پی دارد (۶۸).

با توجه به بحث ایمنی پست‌بیوتیک‌ها، نتایج به دست آمده از مطالعات بالینی حاکی از مناسب بودن وضعیت فرآیندهای هضم، جذب، متابولیسم و توزیع پست‌بیوتیک‌ها است. این عوامل با توجه به ساختار شیمیایی منحصر به فرد خود، بعد از جذب روده‌ای قادر به سیگنالینگ با سلول‌های بافت‌های مختلف در میزبان هستند و این یکی از مسیرهای بالقوه آن‌ها در ایجاد و حفظ وضعیت هومئوستازیس می‌باشد (۶۳، ۶۹). در این رابطه، برخی از عوارض جانبی بالقوه پست‌بیوتیک‌ها در یک مطالعه مرور سیستماتیک (Systematic review) از هفت مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده (Randomized controlled clinical trials) با جامعه آماری ۱۷۴۰ کودک مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه نقش پست‌بیوتیک‌ها را در پیشگیری و درمان بیماری‌های عفونی شایع در کودکان زیر پنج سال ارزیابی کرده بودند. در میان مطالعات، تنها سه مورد از کارآزمایی‌های بالینی موجود، اثرات جانبی پست‌بیوتیک‌ها را به طور مشخص ارزیابی کرده بودند. برخی از اثرات جانبی گزارش شده شامل بروز فرم شدید تا متوسطی از استفراغ (Vomiting)، اتساع شکم (Abdominal distension) و همچنین بروز کم‌آبی (Dehydration) شدید تا متوسط در گروه دریافت‌کننده فرم غیرفعال شده لاکتوباسیلوس / اسیدوفیلوس LB به همراه

پروبیوتیک‌ها را از خود نشان می‌دهند. به عنوان مثال، مکانیسم‌های کاهنده کلسترول سرم توسط باکتری‌های پروبیوتیک شامل مهار جذب کلسترول در روده و یا مهار باز جذب اسیدهای صفراوی است. از سوی دیگر پست بیوتیک‌ها، گیرنده فعال‌کننده تکثیر پراکسی‌زوم‌ها را فعال کرده و موجب بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب و کاهش تری‌گلیسیریدها می‌شوند (۷۶). همچنین پست بیوتیک‌ها پروتئین شماره یک الیگومریزاسیون حاوی دومین متصل شونده به نوکلئوتید را فعال می‌کنند که باعث ایجاد لیپولیز مستقل سلولی در سلول‌های چربی می‌شود تا فعالیت آنزیمی ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلو تاریل-کوآنزیم A سنتتاز کبدی (Hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase) و ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلو تاریل ردوکتاز (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase) کاهش و فعالیت پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMP-activated protein kinase) در بافت کبد و عضله افزایش یابد. به این ترتیب، متابولیسم لیپید و کنترل چربی‌پریشی (Dyslipidemia) را افزایش می‌دهند (۷۷, ۷۸). پست بیوتیک‌هایی از جنس مورامیل دی پپتید، می‌توانند التهاب سلول‌های چربی و عدم تحمل گلوکز را از طریق فعال‌سازی پروتئین شماره دو الیگومریزاسیون حاوی دومین متصل شونده به نوکلئوتید و همچنین با فعال‌سازی عامل رونویسی IRF4 در موش‌های چاق، کاهش دهند. از دیگر تأثیرات زیستی، می‌توان به کاهش مقاومت به انسولین اشاره کرد (۷۹). پست بیوتیک‌ها همچنین دارای فعالیت ضدسرطانی هستند که مربوط به فعال شدن مسیرهای آپوپتوزی (Apoptosis) از طریق تنظیم پاسخ‌های سیستم ایمنی می‌باشد (۴۶). طبق یافته‌های مطالعات پیشین، پست بیوتیک‌های حاصل از سویه‌های لاکتوباسیلوس باعث کاهش فعالیت متالوپروتیناز-۹ و مهار سرطان کولون می‌شوند (۸۰). فعالیت ضد میکروبی پست بیوتیک‌ها نیز ناشی از حضور چندین ترکیبات شناخته شده و

آنزیمی، استخراج توسط حلال و همچنین توسط دستگاه سونیکاتور می‌باشد که به دنبال آن مراحل از جمله استخراج، سانتریفیوژ، دیالیز، خشک کردن انجمادی نیز برای افزایش بازده تولید و نگهداری از این ترکیبات مورد استفاده قرار می‌گیرد (۵۰). پست بیوتیک‌ها را می‌توان به صورت کیفی و کمی شناسایی کرد. می‌توان از طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته‌ای پروتون (Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy) برای شناسایی مجموعه‌ای از ترکیبات پست بیوتیک پلی‌ساکاریدی (گلیکوپپتید) مشتق شده از لاکتوباسیلوس کازئی استفاده کرد. همچنین در مطالعات پیشین، برای شناسایی متابولیت‌های سلولی مانند اسیدهای چرب زنجیره‌ای، گلیسرولیپیدها، پورین‌ها، اسفنگولیپیدها و الیگوساکاریدها، طیف سنجی جرمی یون رزونانس سیکلوترون با تبدیل فوریه (Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry) مورد استفاده قرار گرفته است (۷۳, ۷۴). علی‌رغم وجود روش‌های بحث شده، امروزه چالش‌های زیادی در مورد ترکیبات پست بیوتیک وجود دارد و فرصت زیادی را برای پژوهشگران جهت انجام مطالعات بیشتر برای بررسی دقیق‌تر ماهیت پست بیوتیک‌ها، بهترین روش‌های شناسایی، استخراجی و خالص‌سازی برای هر یک از اجزای عملکردی پست بیوتیک‌ها فراهم می‌کند که به نوبه خود موجب شناخت بیشتر این ترکیبات، تأثیرات سلامت بخش آن، امکان به کارگیری گسترده‌تر در حوزه پزشکی، داروسازی و غذایی و در نهایت منجر به ارتقا وضعیت سلامتی میزبان (انسان یا حیوانات) خواهد شد (۷۵).

بحث

مکانیسم‌های بالقوه مؤثر در زیست‌فعال پست بیوتیک‌ها: علی‌رغم اثرات مفید پست بیوتیک‌ها، مکانیسم عمل آن‌ها هنوز به طور کامل شناسایی نشده است. پست بیوتیک‌ها معمولاً با مکانیسم‌های عمل متفاوتی، اثرات مفید و درمانی مشابه

را تولید می‌کنند. در مطالعه انجام شده (۸۵) گزارش شد که پپتیدهایی با خواص ضد میکروبی مانند باسیلیسین (Bacilysin) و کلروتتائین (Chlorotetaine) توسط گونه‌های باسیلوس تولید شده که محلول در آب بوده و در طیف وسیعی از pH فعال است و می‌توان آن‌ها را در اقلام متنوعی از محصولات غذایی به کار گرفت. علاوه بر این، استفاده از باکتری‌های اسید لاکتیک تولید کننده فیتاز به عنوان استارتر برای عمل آمدن نان به عنوان جایگزینی مناسب برای تهیه نان گندم با محتوای فیتات کم گزارش شده است. با این حال، مطالعات قبلی نشان داده است که هیدرولیز کامل فیتات با افزایش زمان تخمیر و یا کاهش pH در طی تخمیر کامل گندم به دست می‌آید؛ شرایطی که نه تنها ممکن است ویژگی‌های حسی محصول نهایی را تحت تأثیر قرار دهد، بلکه می‌تواند بر سنتز آنزیم‌های تخریب کننده فیتات توسط میکروارگانیزم‌ها نیز تأثیر بگذارد. این در حالی است که با استفاده از پست‌بیوتیک‌های حاصل از باکتری‌های اسید-لاکتیک می‌توان میزان فیتات در محصول نهایی را با کمترین تغییر در ویژگی‌های حسی محصول کاهش داد (۸۶). اگرچه پست‌بیوتیک‌ها در چندین ماده غذایی به طور طبیعی حضور دارند (ماست، کرفس، ترشیجات و کامبوجا)، گاهی اوقات پست‌بیوتیک‌ها را به طور دستی به مواد غذایی خاصی اضافه می‌کنند، بدون اینکه سویه‌های باکتریایی موجود در آن غذا در تولید آن‌ها نقش داشته باشند. به عنوان مثال، سوپرناتانت بدون پیکره سلولی از لاکتوباسیلوس پلاتناروم YML۰۰۷ به عنوان نگهدارنده زیستی در دانه سویا مورد مطالعه قرار گرفته و به این نتیجه رسیده‌اند که این ترکیب موجب بهبود عمر نگهداری دانه سویا تا دو ماه می‌شود (۸۷). آگزوپلی ساکاریدها نیز قندهای کمیابی هستند که از جمله پست‌بیوتیک‌ها و در صنایع غذایی برای ایجاد خصوصیات فیزیکوشیمیایی (افزایش ویسکوزیته، پایدارکنندگی و یا اتصال آب) و خصوصیات حسی (خوش طعم بودن (Palatability)) در محصولات

ناشناخته ضد میکروبی می‌باشد که معمولاً شامل باکتریوسین‌ها، آنزیم‌ها و اسیدهای آلی است که موجب توقف از رشد یا نابودی باکتری‌های گرم منفی و مثبت می‌شوند (۸۱). همه این خصوصیات بیانگر این است که پست‌بیوتیک‌ها می‌توانند موجب بهبود وضعیت سلامت میزبان با ارائه اثرات فیزیولوژیکی خاصی گردند هر چند که مکانیسم دقیق آن‌ها هنوز شناخته نشده است.

کاربرد بالقوه پست‌بیوتیک‌ها در صنایع غذایی:

افزایش مطالعات در زمینه غذاهای فراسودمند منجر به توسعه نسل جدیدی از این محصولات، از جمله غذاهای پروبیوتیک شده است. با این حال، یکی از مسائل مربوط به استفاده از پروبیوتیک‌ها، ایجاد ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در برخی از گونه‌های پروبیوتیک است که می‌تواند این ژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک را به باکتری‌های بیماری‌زا انتقال دهند (۸۲). یکی دیگر از نگرانی اصلی مربوط به فرمولاسیون محصولات پروبیوتیک (محصولات دارویی و مواد غذایی در سطح تجاری) حفظ حیات باکتری در حین تولید و ذخیره‌سازی محصول است؛ زیرا زنده‌مانی ارگانیزم‌های پروبیوتیک در یک سیستم تحویل (فرمولاسیون دارویی و محصولات غذایی) می‌تواند تحت تأثیر متغیرهای مختلف، از جمله تعامل با دیگر گونه‌های میکروبی موجود، اسیدیته نهایی محصول، فعالیت آبی، درجه حرارت، در دسترس بودن مواد مغذی، مهار کننده‌های رشد، دوز تلقیح باکتری، زمان تخمیر، اکسیژن محلول و روش فرآیند و فرمولاسیون مانند خشک کردن انجمادی، خشک کردن افشانی یا تغلیظ انجمادی قرار بگیرند (۸۳). علاوه بر این، در مواردی تفاوت‌هایی بین شمار پروبیوتیک اعلام شده در برچسب یک محصول تجاری و شمار واقعی آن وجود دارد؛ از این رو این عدم پایداری و زنده‌مانی پروبیوتیک‌ها در محصولات می‌تواند منجر به کاهش اثرات سلامتی بخش مورد انتظار گردد (۸۴). در مقابل، پست‌بیوتیک‌ها پایدارتر از باکتری‌های زنده‌ای هستند که آن‌ها

محصولات شیلاتی مانند ماهی و نرم‌تنان صدف‌دار، محصولات لبنی مانند شیر، گندم، سویا، تخم‌مرغ، انواع آجیل‌ها و دانه‌ها اشاره کرد (۹۳). 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 میکنند (۹۴). طبق شواهد به دست آمده از مطالعات بالینی، پست‌بیوتیک‌ها به ویژه اسید-های چرب کوتاه زنجیر از جمله بوتیرات نقش چشمگیری در کاهش علائم آلرژی غذایی در میزبان دارند. پستیوتیک‌های مذکور با سلول‌های سیستم ایمنی میزبان وارد واکنش‌های القائی شده و موجب کاهش حساسیت میزبان در مقابل آنتی-ژن‌های بی‌ضرر می‌شوند (۹۵). پست‌بیوتیک اسیدهای چرب کوتاه زنجیر مشتق شده از گونه‌های لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم ضمن اینکه منبع انرژی مهمی برای سلول‌های روده هستند، به گیرنده‌های مزدوج پروتئینی جی (-G protein-coupled receptors) (واقع شده در قسمت راسی سلول‌های کولونوسیت، انتروسیت و سیستم ایمنی)، متصل شده و سلول‌های دندرتیک اپی‌تلیال و ماکروفاژها را برای تولید اینترلوکین ۱۰ (Interleucin-10) تحریک می‌کنند، از سوی دیگر نیز موجب توسعه لنفوسیت‌های تی تنظیم کننده (Tregs) در گره‌های لنفاوی مزاتریک می‌شوند که در نهایت منجر به مهار پاسخ‌های التهابی و آلرژی ناشی از غذا می‌شوند (۹۲، ۹۶). 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

غذایی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. با این وجود، به استثنای دکستران، تولید و کاربرد آگزوپلی ساکارید باکتری‌های اسید-لاکتیک به به عنوان مکمل‌های غذایی نیاز به تحقیقات بیشتر دارد (۸۸). نایسین، لانتی‌بیوتیک تولید شده توسط گونه‌های خاص لاکتوباسیلوس لاکتیس زیر گونه لاکتیس، تنها باکتروسینی است که برای استفاده به عنوان نگهدارنده مواد غذایی تاییده سازمان غذا و دارو آمریکا (Food and Drug Administration) را کسب کرده است. از محصولات غذایی حاوی نایسین می‌توان به سوپ‌های کنسرو شده، یخ برای ذخیره ماهی تازه، غذاهای کودک، محصولات پخته شده، سس مایونز و محصولات لبنی به ویژه پنیر اشاره کرد (۸۹). باکتری‌های اسید لاکتیک مورد استفاده به عنوان استارتر در محصولات لبنی تخمیری مختلف توسط سازمان غذا و دارو به عنوان افزودنی ایمن (Generally recognized as safe) تایید شده است. از طریق همین محصولات لبنی تخمیری، باکتری‌های پروبیوتیک به محیط روده رسیده و می‌توانند متابولیت‌هایی مانند پپتیدوگلیکان و باکتروسین را تولید کنند. دیگر محصولات طبیعی تخمیر شده مانند ترشی، کیمچی (kimchi)، کلم نیز به عنوان یکی از منابع پست‌بیوتیک‌ها جهت ایجاد اثرات سلامتی بخش به حساب می‌آیند (۹۰).

از کاربردهای بالینی پست‌بیوتیک‌ها در بحث غذا و تغذیه، می‌توان به نقش مثبت آن‌ها در آلرژی غذایی اشاره کرد. آلرژی غذایی نوعی اختلال سیستم ایمنی محسوب می‌شود که تأثیر زیادی بر کیفیت زندگی مبتلایان دارد (۹۱). 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 است (۹۲). 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

عنوان راهبردی نوین در بهبود آلرژی‌های غذایی محسوب می‌شوند.

طبق شواهد موجود، پست‌بیوتیک‌ها می‌توانند نقش مؤثری در کاهش علائم بیماری عدم تحمل لاکتوز داشته باشند. عدم تحمل لاکتوز نوعی اختلال دستگاه گوارشی شایع در گستره جهانی است. شیوع این بیماری در آسیا بالغ بر ۵۰ درصد تخمین زده شده است و در بعضی کشورهای آسیایی به ۱۰۰ درصد نیز می‌رسد (۹۷). 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 (Hydrogen Breath Test) 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 پپی - ام را به منزله عدم تحمل لاکتوز در نظر گرفتند. نتایج به دست 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 می‌تواند برای این منظور وارد عرصه تولید صنعتی شده و در جهت ارتقاء وضعیت سلامت افراد به کار گرفته شوند (۹۸).

کاربرد بالقوه پست‌بیوتیک‌ها در صنایع دارویی:

یکی دیگر از مزیت‌های مهم پست‌بیوتیک‌ها وضعیت ایمنی مطلوب آن‌هاست؛ زیرا در این صورت نیازی به جذب میلیاردها میکروب زنده وجود ندارد (۶۲). علاوه بر این، پست‌بیوتیک‌ها را می‌توان در یک روش کنترل شده و استاندارد استفاده کرد؛ در حالی که در مورد استفاده از باکتری‌های زنده، عملکرد باکتری در روده بستگی به تعداد و فعالیت متابولیکی سویه مربوطه دارد؛ بنابراین، ترکیبات محلول انتخابی از باکتری‌های خاص ممکن است تبدیل به یک

راهبرد زیستی میکروبی به عنوان درمان مکمل بسیاری از بیماری‌ها شود. با این حال چالش بزرگ، انتقال دانش علمی به برنامه‌های کاربردی تجاری است که به منزله ایجاد پل بین علم و صنعت است. در حال حاضر، متابولیت‌های ترشحی یا مشتق شده از باکتری‌های مفید، به عنوان محصولات با کاربردهای دارویی بالقوه در جهت پیشگیری و یا درمان بیماری‌ها معرفی می‌شوند (۹۹). به عنوان مثال، ColibioGen یک محصول مشتق شده از کشت *اشریشیا کلی* است که حاوی ترکیباتی چون اسید آمینه، پپتید، پلی‌ساکارید و اسیدچرب است و خاصیت مهارکنندگی سویه‌های *سالمونلا* مقاوم و حساس به آنتی‌بیوتیک در مدل آزمایشگاهی را دارد؛ همچنین در بهبود کولیت روده‌ای و به طور قابل توجهی در کاهش ضایعات پوستی در بیماران مبتلا به "polymorphous light eruptions" تأثیرگذار است (۱۰۰). محلول متابولیت‌های بدون پیکره باکتری (اسید چرب کوتاه زنجیر، اسیدلاکتیک و دیگر متابولیت‌های شناسایی نشده) از *اشریشیا کلی* ۴۰۸۷، DSM، *استرپتوکوکوس فکالیس* ۴۰۸۶، DSM، *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس* ۴۱۴، DSM و *لاکتوباسیلوس هلویتیکوس* ۴۱۸۳ در درمان سالمونلوزیس در نوزادان و همچنین در درمان دیس‌باکتریوزیس (عدم تعادل باکتریایی) روده در بیماران مبتلا به گاستریت مزمن، نقش دارند (۱۰۱).

CytoFlora، محصول تجاری به دست آمده از دیواره سلولی لیز شده باکتری‌هایی چون *لاکتوباسیلوس رامنسوس*، *بیفیدوباکتریوم بیفیدوم*، *لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس*، *بیفیدوباکتریوم اینفانتیس*، *بیفیدوباکتریوم لانگوم*، *استرپتوکوکوس ترموفیلوس*، *لاکتوباسیلوس پلانستاروم*، *لاکتوباسیلوس سالیواریوس*، *لاکتوباسیلوس روتری*، *لاکتوباسیلوس کازئی*، *لاکتوباسیلوس بولگاریکوس* و *لاکتوباسیلوس اسپروژنز* است که برای اصلاح دیس‌بیوزیس (عدم تعادل باکتریایی) روده‌ای و بهبود پاسخ ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد، همچنین علائم اوتیسم را در کودکان

پیشگیری از تهاجم به سایر بافت‌ها، مهار تشکیل بیوفیلیم و همچنین بهبود عملکرد سیستم ایمنی در ایجاد پاسخ‌های مناسب ایجاد گردد (۸۱). ذکر این نکته حائز اهمیت است که علاوه بر باکتری‌های اسید لاکتیک، پست بیوتیک‌های مشتق شده از گونه‌های بیفیدوباکتریوم نیز می‌توانند به طور مؤثری در جهت ارتقاء سلامت میزبان عمل کنند. در این رابطه پست بیوتیک‌های مشتق شده از بیفیدوباکتریوم BB۱۲ به طور چشم‌گیری از تشکیل و توسعه بیوفیلیم‌های استرپتوکوکوس موتانس در حفره دهانی پیشگیری کردند (۱۰۸). از سوی دیگر، نتایج مطالعات درون‌زی بیانگر این هستند که پست بیوتیک‌ها می‌توانند در مقابل عامل عفونی ویروس نیز فعالیت قابل توجهی داشته باشند. در این رابطه پست بیوتیک‌های مشتق شده از لاکتوباسیلوس گاسری TMC۰۳۵۶ و لاکتوباسیلوس پلانترام L-۱۳۷ توانایی چشمگیری در کاهش عفونت ناشی از ویروس آنفولانزا H1N1 از طریق تحریک ایمنی ذاتی و تولید اینترفرون در شرایط برون‌زی از خود نشان دادند (۱۰۹). در این رابطه Anwar و همکاران (۲۰۲۰)، اثر ضد ویروسی بالقوه برخی از پست بیوتیک‌های مشتق شده از لاکتوباسیلوس پلانترام (Plantaricin BN, Plantaricin W, Plantaricin D, Plantaricin JLA-9) را در مدل رایانه‌ای با هدف بلوکه کردن Residual binding protein بر روی پروتئین‌های Spike کروناویروس و گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین-۲ (Angiotensin-Converting Enzyme 2, ACE2) بررسی کردند. طبق نتایج به دست آمده از این مطالعه، پست بیوتیک‌ها با ایجاد اختلال در تعامل بین پروتئین Spike با گیرنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین-۲ و همچنین با بلوکه کردن Residual binding protein بر روی پروتئین‌های Spike کروناویروس، می‌توانند به عنوان گزینه‌ای ایمن و امیدوار کننده در طراحی واکسن و کاهش حدت بیماری نقش مؤثر و چشم‌گیری داشته باشند (۱۱۰)؛ بنابراین پست بیوتیک‌های مشتق شده از باکتری‌های اسید لاکتیک و

مبتلا به اوتیسم بهبود می‌بخشد (۱۰۲). همچنین گزارش شده است که شکل لیز شده سلول پروبیوتیک ممکن است حاوی اسید هیالورونیک، اسفینگوامیناز، اسید لیپوتیکوئیک، آگزوپلی ساکارید، پپتیدوگلیکان، اسید لاکتیک، اسید استیک و دی استیل باشد که فعالیت زیستی وسیعی را به وجود می‌آورند که می‌تواند اثرات سودمندی بر روی پوست مانند بهبود آگزما، درماتیت، التیام سوختگی و زخم، شادابی پوست و محافظت در برابر آسیب‌های تابش فرابنفش داشته باشند (۱۰۳).

طبق شواهد موجود از مطالعات بالینی، همواره یک ارتباط مستقیم و منسجم بین میکروبیوتای مفید روده (پروبیوتیک‌ها)، عملکرد بهینه سیستم ایمنی و برقراری وضعیت هومئوستازیس در میزبان وجود دارد (۱۴, ۱۰۴). قابل تأمل است که بخش عمده‌ای از اثرات تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی توسط پروبیوتیک‌ها، مربوط به ترکیبات پست بیوتیک مشتق شده از آن‌ها است (۸۳). در محیط روده، پست بیوتیک‌های مشتق شده از باکتری‌های اسید لاکتیک با سلول‌های اپی‌تلیال و سیستم ایمنی ارتباط برقرار کرده و موجب تحریک و فعال‌سازی ایمنی ذاتی و متعاقباً راه‌اندازی پاسخ دفاعی آنی در میزبان می‌شوند (۱۰۵). در این رابطه اثر تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی توسط پروبیوتیک لاکتوباسیلوس گاسری و پست بیوتیک‌های مشتق شده از آن در مدل برون‌زی بررسی شد، یافته‌ها نشان دادند که پست بیوتیک‌های مشتق شده توانایی بالایی در تحریک سیستم ایمنی و تولید اینترلوکین ۱۲ (Interleucin-12, IL-12) داشتند. قابل ذکر است که نوع گونه‌های میکروبی، انواع روش‌های غیرفعال‌سازی و حفظ دوز مؤثر پست بیوتیک‌ها در سیستم‌های تحویل از فاکتورهای مهمی هستند که می‌تواند خاصیت تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی توسط پست بیوتیک‌ها را تحت تأثیر قرار دهند (۱۰۶, ۱۰۷). توانایی پست بیوتیک‌ها در حفظ سلامتی میزبان در برابر عوامل بیماری‌زا می‌تواند از طریق مهار چسبندگی و کلونیزاسیون،

رابطه در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی، مبتلایان در دو گروه قرار گرفتند که گروه اول فقط دارونما دریافت می-کردند و گروه دوم علاوه بر دارونما، مکمل های پست بیوتیک را نیز دریافت کردند؛ نتایج مطالعه حاکی از کاهش معنی داری در شدت اسهال، دردهای شکمی، استفراغ، التهاب مخاط حفره دهانی، آتروفی، آسیب های پوستی، اختلالات سیستم ایمنی، عصبی و قلب و عروقی افراد گروه دوم در مقایسه با افراد گروه اول بود (۱۱۵). برخی مکانیسم های مهم دخیل در عملکرد زیستی پست بیوتیک ها در بهبود روش های درمانی سرطان شامل: کاهش زنده ماندن سلول، بهبود پاسخ های ایمنی، مهار عوامل سرطانزا و جهش زای طبیعی، فعال سازی مسیرهای مرگ سلولی، کاهش تهاجم میکروبی و التهاب ناشی از آن، افزایش میزان آپوپتوز در مقایسه با نکروز، کاهش فعالیت متالوپروتیناز-۹ و خاصیت ضد تکثیر علیه سلول های سرطانی کولون می باشد (۱۱۶)؛ بنابراین پست-بیوتیک ها با بهبود روش های درمانی و کاهش اثرات نامطلوب آنها می توانند در قالب سیستم های تحویل دارویی یا غذایی در کنار دیگر روش های درمانی به کار گرفته شوند.

همواره بین مغز و روده یک ارتباط منسجم و دوطرفه وجود دارد. به همان صورت که عملکرد روده تحت تنظیم مغز است، میکروبیوتای روده نیز متقابلاً می توانند در کارایی مغز تأثیر گذار باشند. میکروبیوتای روده با تولید متابولیت های مختلف (پست بیوتیک ها) و تحریک تولید هورمون های مختلف و در نتیجه اثر بر هیپوتالاموس، آمیگدال و هیپوکامپ، بسیاری از رفتار و اعمال انسان را تنظیم می کنند. تریپتوفان تولید شده توسط میکروبیوتای روده نقش عمده ای در تولید سروتونین و در نهایت، بهبود رفتار اجتماعی، استرس، اضطراب و افسردگی دارد. تریپتوفان همچنین با تنظیم احساس سیری، نقش به سزایی در چاقی دارد. بروز وضعیت دیس بیوزیس در میکروبیوتای روده (ناشی از استفاده بی رویه از آنتی بیوتیک ها و بیماری های روحی- روانی)، می-

بیفید و باکتریوم را می توان به عنوان عامل ضد میکروبی ایمن در طیف وسیعی از محصولات دارویی جهت اهداف پیشگیری یا بهبود روش های درمانی و همچنین در محصولات غذایی جهت به تأخیر انداختن فساد و افزایش ماندگاری به کار گرفت.

علاوه بر موارد ذکر شده، می توان به نقش منحصر به فرد پست بیوتیک ها در بهبود روش های درمانی سرطان به عنوان رویکردی جدید در کنار روش های معمول درمان اشاره کرد (۱۱۱). سرطان بیماری چندعاملی است که رشد سلولی نامنظم و غیر قابل کنترل از بارزترین ویژگی های آن محسوب می شود (۱۱۲). از جمله روش های درمانی معمول سرطان می-توان به رادیو درمانی، ایمنی درمانی، شیمی درمانی و یا جراحی اشاره کرد که این روش ها غالباً با برخی اثرات نامطلوب همراه هستند که می توانند تأثیر سوئی بر کیفیت زندگی مبتلایان داشته باشند (۱۱۳). در این رابطه از برخی مهم ترین اثرات نامطلوب روش های معمول درمانی می توان به مواردی همچون: ایجاد اختلال در عملکرد دستگاه گوارش، آسیب به سیستم عصبی محیطی، تغییر عملکرد غدد درون ریز، ایجاد اختلال در عملکرد سیستم ایمنی، تنفسی، قلب و عروقی، آنمی، درد و ضعف عضلانی، خستگی، اسهال و آسیب های پوستی اشاره کرد (۱۱۴). با توجه به موارد اشاره شده مطالعات اخیر سعی در به کارگیری روش های درمانی با کمترین اثرات نامطلوب را دارند. در سال های اخیر پژوهشگران توجه زیادی به غذاهای فراسودمند با محتویات ترکیبات زیستی مانند پروبیوتیک، پریبیوتیک و پست بیوتیک نموده اند. ترکیبات یاد شده توانایی بهبود عملکرد سیستم گوارشی و ایمنی را از طریق اصلاح ترکیب میکروبیوتای روده و توسعه متابولیت های مشتق شده از آنها را دارند که به نوبه خود موجب بهبود روش های درمانی معمول و کاهش اثرات نامطلوب آنها در مبتلایان می شوند (۸۳). شواهد به دست آمده از مطالعات بالینی، بیانگر نقش مؤثر پست بیوتیک ها در این زمینه است. در این

طور غیرمستقیم بر عملکرد میکروگلیا تأثیر چشم گیری داشته باشند؛ لذا بسیاری از اختلالات عصبی از جمله پارکینسون، مالتیپل اسکلروز، اوتیسم، اضطراب و حتی در مواردی سکنه مغزی نیز با فعالیت میکروگلیاها، ترکیب و توازن میکروبیوتای روده و متابولیت های حاصل از آن ها ارتباط دارند (۱۲۲). به نظر می رسد هدف قرار دادن ترکیب میکروبیوتای روده و همچنین القای آن ها جهت تولید متابولیت های مدنظر (از طریق مصرف محصولات حاوی ترکیبات پری بیوتیک و پست-بیوتیک)، رویکردی نوین در بحث پیشگیری و درمان مکرملی بسیاری از بیماری های سیستم عصبی (مالتیپل اسکلروز، اسکیزوفرنی، اوتیسم، آلزایمر، پارکینسون، دیابت، فشارخون، سکنه مغزی) مطرح باشند.

نتیجه گیری

مطالعه مروری حاضر، حیطه جدیدی از تحقیقات در زمینه ترکیبات زیستی مشتق شده از پروبیوتیک ها را با تعداد محدودی از مقالات در این زمینه مدنظر قرار داده است. اطلاعات استخراج شده برای این مطالعه از ۳۰ مقاله در راستای اهداف مطالعه استخراج شده است. قابل ذکر است که نتایج این مطالعه مروری، دارای محدودیت هایی است. برخی مطالعات بالینی انجام گرفته در این حیطه، حجم نمونه پایینی داشته و طول دوره مداخله نیز نسبتاً کوتاه بوده است. هم چنین فاکتورهای مختلفی مانند انواع روش های غیرفعال سازی و استخراج، ماهیت دقیق پست بیوتیک های مصرفی، نوع سیستم حامل به کار گرفته شده و میزان تلف شدگی زیستی حین عبور از بخش های مختلف مجرای گوارشی، می توانند در بروز خواص زیستی و سلامت بخشی آن ها مؤثر واقع شوند؛ بنابراین در مطالعات آتی تعیین دقیق فاکتورهای مذکور جهت حصول اثرات سلامت بخش پست بیوتیک های مدنظر امری ضروری قلمداد می شود. علی رغم تأثیر چشم گیر پروبیوتیک ها بر وضعیت سلامتی میزبان، با استناد به نتایج مطالعات صورت

تواند عاملی مهم در تغییر عملکرد مغز و رفتار انسان باشد. بسیاری از باکتری های مستقر در دستگاه گوارشی میزبان قادر به تولید مولکول های کوچکی مانند دوپامین، اپی نفرین، نوراپی نفرین، سرتونین، استیل کولین و گابا هستند (۱۱۷، ۱۱۸). با این حال، شواهد موجود جهت تأیید عملکرد سیگنالینگ عصبی این ترکیبات کافی نبوده و نیازمند مطالعات گسترده تر در این زمینه می باشد. در بین ترکیبات فوق، گابا یکی از اساسی ترین انتقال دهنده های عصبی تولید شده توسط میکروبیوتا محسوب می شود و عملکرد مهاری بر انتقال دهنده های عصبی مغز انسان دارد (۱۱۹). علی رغم اینکه گابا تولید شده توسط میکروبیوتا قادر به عبور از سد خون-مغزی نیستند، با این حال می توانند در تنظیم نورون های حس درد، ضربان قلب، فشار خون، اضطراب و افسردگی نقش ایفا کنند (۱۲۰). قابل ذکر است که هم اکنون گابا به عنوان یک ترکیب سلامت بخش در فرمولاسیون غذاهای فراسودمند ژاپن قرار گرفته و به طور گسترده مورد استفاده قرار می گیرد. لاکتوباسیلوس برویس پتانسیل خوبی جهت تولید ترکیب زیست فعال گابا داشته و دریافت آن (از طریق محصولات دارویی یا مکمل های غذایی) می تواند موجب سلامت مغز و حتی درمان نسبی بیماری هایی مانند دیابت شود (۱۱۹). همچنین میکروبیوتای روده ای با متابولیسم و عملکرد خود می توانند در ارتباط با بسیاری از بیماری های خودایمنی و عصبی مانند مالتیپل اسکلروز، آلزایمر، اضطراب، افسردگی، پارکینسون و اوتیسم باشند (۱۲۱). میکروگلیاها شایع ترین سلول های ایمنی ساکن مغز هستند و دارای اعمالی چون فاگوسیتوز، ارائه آنتی ژن، تولید سایتوکین و فعال سازی پاسخ های التهابی بوده و می توانند با میکروبیوتای روده سیگنالینگ داشته و تحت شرایط مختلف وضعیت میکروبی روده عملکردهای مناسبی از خود بروز دهند. برخی پست-بیوتیک های مشتق شده از لاکتوباسیل ها مانند اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (استات، پروپیونات و بوتیرات) نیز می توانند به

(پروبیوتیک‌ها) و برقراری شرایط یوبیوزیس و حفظ هومئوستازیس میزبان است. در نتیجه، مفاهیم پروبیوتیک، پری‌بیوتیک، سین‌بیوتیک و پست‌بیوتیک یک روند همیشه سبز هستند و مطالعات بیشتر برای شناسایی دقیق‌تر و درک روابط پیچیده بین این مفاهیم ضروری به نظر می‌رسد که ممکن است به درک مسیر مکانیسم عمل آن‌ها کمک کند. پژوهش‌های نوین امکان تولید اطلاعات دقیق برای اطمینان از ثبات فرآیند تولید محصولات پست‌بیوتیک و اثربخشی آن‌ها را فراهم می‌سازد. علاوه بر این، مطالعات مداخله‌ای و کارآزمایی بالینی تصادفی و نیز مطالعات متابولومیکس به منظور حمایت از ادعاهای سلامتی بخش مکمل‌های پست-بیوتیک مورد نیاز هستند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله حاضر اظهار می‌دارند که انتشار این مقاله هیچ‌گونه تضاد یا تعارض منافی با افراد یا دستگاه‌های خاصی ندارد. بدین وسیله از کمیته تحقیقات دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی تبریز تشکر و قدردانی می‌گردد.

گرفته، ترکیبات پست‌بیوتیک می‌توانند در مقایسه با سلول‌های زنده پروبیوتیک والد خود دارای مزیت‌های تکنولوژیکی، ایمنی و اقتصادی باشند. پست‌بیوتیک‌ها دارای فعالیت زیستی بوده و می‌توانند فعالیت ضدالتهابی، تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی، ضد اسهالی، ضد فشارخون، کاهش‌دهنده کلسترول‌سرم، متوقف ساختن تکثیر سلولی غیرطبیعی و آنتی‌اکسیدان را ایجاد کنند. این خواص نشان می‌دهد که پست‌بیوتیک‌ها می‌توانند با ایجاد اثرات فیزیولوژیکی خاص به بهبود سلامت میزبان کمک کنند. حتی اگر مکانیسم عمل دقیق آن‌ها به طور کامل شناخته نشده باشد. برخی از موانع استفاده از پروبیوتیک‌ها در مواد غذایی (عدم زنده‌مانی در شرایط فرآوری، نگهداری، توزیع و آماده‌سازی مواد غذایی) موجب می‌شود که پست‌بیوتیک‌ها یک جایگزین مناسبی برای افزایش مدت زمان نگهداری مواد غذایی و با ارزش درمانی مورد استفاده قرار گیرند. 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

منابع

1. Abbasi A, Ghasempour Z, Sabahi S, Kafil HS, Hasannezhad P, Rahbar Saadat Y, et al. The biological activities of postbiotics in gastrointestinal disorders. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;1-22.
2. Kappel BA, De Angelis L, Heiser M, Ballanti M, Stoehr R, Goettsch C, et al. Cross-omics analysis revealed gut microbiome-related metabolic pathways underlying atherosclerosis development after antibiotics treatment. *Mol Metab*. 2020;36:100976.
3. Abbasi A, Aghebati-Maleki A, Yousefi M, Aghebati-Maleki L. Probiotic intervention as a potential therapeutic for managing gestational disorders and improving pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol*. 2021;143:103244.
4. Wu H, Ma Y, Peng X, Qiu W, Kong L, Ren B, et al. Antibiotic-induced dysbiosis of the rat oral and gut microbiota and resistance to Salmonella. *Arch Oral Biol*. 2020;114:104730.
5. Strati F, Pujolassos M, Burrello C, Giuffrè MR, Lattanzi G, Caprioli F, et al. Antibiotic-associated dysbiosis affects the ability of the gut microbiota to control intestinal inflammation upon fecal microbiota transplantation in experimental colitis models. *Microbiome*. 2021;9(1):1-15.

6. Tannock GW, Savage DC. Influences of dietary and environmental stress on microbial populations in the murine gastrointestinal tract. *Infect Immun*. 1974;9(3):591-598.
7. Nabavi S, Rafrat M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. The effects of probiotic yogurt on metabolic factors in nonalcoholic fatty liver disease. *SJKU*. 2016;20(6):12-25.
8. Marzorati M, Abbeele PVd, Bubeck SS, Bayne T, Krishnan K, Young A, et al. *Bacillus subtilis* HU58 and *Bacillus coagulans* SC208 Probiotics Reduced the Effects of Antibiotic-Induced Gut Microbiome Dysbiosis in an M-SHIME® Model. *Microorganisms*. 2020;8(7):1028.
9. Hoffman JB, Petriello MC, Morris AJ, Mottaleb MA, Sui Y, Zhou C, et al. Prebiotic inulin consumption reduces dioxin-like PCB 126-mediated hepatotoxicity and gut dysbiosis in hyperlipidemic Ldlr deficient mice. *Environ Pollut*. 2020;261:114183.
10. Kim C-S, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, et al. Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(1):32-40.
11. Zhao W, Liu Y, Kwok L-Y, Cai T, Zhang W. The immune regulatory role of *Lactobacillus acidophilus*: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Biosci*. 2020:100656.
12. Lee CH, Choi Y, Seo SY, Kim S-H, Kim IH, Kim SW, et al. Addition of probiotics to antibiotics improves the clinical course of pneumonia in young people without comorbidities: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-9.
13. Sanders ME. How do we know when something called “probiotic” is really a probiotic? A guideline for consumers and health care professionals. *Funct Food Rev*. 2009;1(1):3-12.
14. 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;4(2):83.
15. Homayouni Rad A, Aghebati Maleki L, Samadi Kafil H, Abbasi A. Postbiotics :A novel strategy in food allergy treatment. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020:1-8.
16. Rad AH, Maleki LA, Kafil HS, Zavoshti HF, Abbasi A. Postbiotics as novel health-promoting ingredients in functional foods. *Health Promot Perspect*. 2020;10(1):3-4.
17. Lee JW, Shin JG, Kim EH, Kang HE, Yim IB, Kim JY, et al. Immunomodulatory and antitumor effects in vivo by the cytoplasmic fraction of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium longum*. *J Vet Res*. 2004;5(1):41-8.
18. Raman M, Ambalam P, Doble M. Probiotics and bioactive carbohydrates in colon cancer management. 1st ed. India:Springer, 2016.
19. Abbasi A, Sheykhsaran E, Kafil HS. Postbiotics: Science, Technology and Applications. 1st ed. United Arab Emirates:Bentham Science Publishers, 2021.
20. Abbasi A, Aghebati-Maleki L, Homayouni-Rad A. The promising biological role of postbiotics derived from probiotic *Lactobacillus* species in reproductive health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021:1-3.
21. Liang M-T. Safety of probiotics: translocation and infection. *Nutr Rev*. 2008;66(4):192-202.
22. 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;78:465-81.

23. 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;19(5):1422.
24. Homayouni rad A, Fathi-zavoshti H, Douroud N, Shahbazi N, Abbasi A. Evaluating the Role of Postbiotics as a New Generation of Probiotics in Health and Diseases. *arumsj*. 2020;19(4):381-99.
25. Rad A, Abbasi A, Javadi A, Pourjafar H, Javadi M, Khaleghi M. Comparing the microbial quality of traditional and industrial yoghurts. *Biointerface Res Appl Chem*. 2020;10(4):6020-5.
26. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr*. 2011;6(3):261-74.
27. Karimi N, Jabbari V, Nazemi A, Ganbarov K, Karimi N, Tanomand A, Karimi S, Abbasi A, Yousefi B, Khodadadi E. Thymol, cardamom and *Lactobacillus plantarum* nanoparticles as a functional candy with high protection against *Streptococcus mutans* and tooth decay. *Microb Pathog*. 2020:104481.
28. Mohan A, Hadi J, Gutierrez-Maddox N, Li Y, Leung IK, Gao Y, Shu Q, Quek SY. Sensory, Microbiological and Physicochemical Characterisation of Functional Manuka Honey Yogurts Containing Probiotic *Lactobacillus reuteri* DPC16. *Foods*. 2020;9(1):106.
29. Rad AH, Akbarzadeh F, Mehrabany EV. Which are more important: Prebiotics or probiotics? *Nutrition*. 2012;28(11/12):1196.
30. 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;111(1):50-5.
31. 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;58:96-114.
32. Rad A, Abbasi A, Kafil H, Ganbarov K. Potential Pharmaceutical and Food Applications of Postbiotics: A review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;21(15):1576-1587.
33. 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;50:S140-4.
34. Konstantinov SR, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP. Functional genomic analyses of the gut microbiota for CRC screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(12):741.
35. Sharma M, Shukla G. Metabiotics: one step ahead of probiotics; an insight into mechanisms involved in anticancerous effect in colorectal cancer. *Front Microbiol*. 2016;7:1940.
36. Sánchez B, Ruiz L, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P, Margolles A. Toward improving technological and functional properties of probiotics in foods. *Trends Food Sci Technol*. 2012;26(1):56-63.
37. Hibbing ME, Fuqua C, Parsek MR, Peterson SB. Bacterial competition: surviving and thriving in the microbial jungle. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(1):15.
38. 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;40:8-16.
39. 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;64(12):2549-59.

40. Tejada-Simon MV, Pestka JJ. Proinflammatory cytokine and nitric oxide induction in murine macrophages by cell wall and cytoplasmic extracts of lactic acid bacteria. *J Food Prot.* 1999;62(12):1435-44.
41. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux J-J, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105(43):16731-6.
42. Vidal K, Donnet-Hughes A, Granato D. Lipoteichoic acids from *Lactobacillus johnsonii* strain La1 and *Lactobacillus acidophilus* strain La10 antagonize the responsiveness of human intestinal epithelial HT29 cells to lipopolysaccharide and gram-negative bacteria. *Infect Immun.* 2002;70(4):2057-64.
43. Mileti E, Matteoli G, Iliev ID, Rescigno M. Comparison of the immunomodulatory properties of three probiotic strains of *Lactobacilli* using complex culture systems: prediction for in vivo efficacy. *PloS one.* 2009;4(9):e7056.
44. Tsilingiri K, Barbosa T, Penna G, Caprioli F, Sonzogni A, Viale G, et al. Probiotic and postbiotic activity in health and disease: comparison on a novel polarised ex-vivo organ culture model. *Gut.* 2012;61(7):1007-15.
45. Choi S, Kim Y, Han K, You S, Oh S, Kim SH. Effects of *Lactobacillus* strains on cancer cell proliferation and oxidative stress in vitro. *Lett Appl Microbiol.* 2006;42(5):452-8.
46. 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;11(2):e0147960.
47. Ou C, Ko J, Lin M. Antioxidative effects of intracellular extracts of yogurt bacteria on lipid peroxidation and intestine 407 cells. *J Food Drug Anal.* 2006;14(3):304-10.
48. Kim H, Chae H, Jeong S, Ham J, Im S, Ahn C, et al. In vitro antioxidative properties of lactobacilli. *Asian-Australas J Anim Sci.* 2005;19(2):262-5.
49. Zhang S, Liu L, Su Y, Li H, Sun Q, Liang X, et al. Antioxidative activity of lactic acid bacteria in yogurt. *Afr J Microbiol Res.* 2011;5(29):5194-201.
50. Amaretti A, Di Nunzio M, Pompei A, Raimondi S, Rossi M, Bordoni A. Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: in vitro and in vivo activities. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2013;97(2):809-17.
51. Shin HS, Park SY, Lee DK, Kim SA, An HM, Kim JR, et al. Hypocholesterolemic effect of sonication-killed *Bifidobacterium longum* isolated from healthy adult Koreans in high cholesterol fed rats. *Arch Pharm Res.* 2010;33(9):1425-31.
52. Sawada H, Furushiro M, Hirai K, Motoike M, Watanabe T, Yokokura T. Purification and Characterization of an Antihypertensive Compound from *Lactobacillus casei*. *Agric Biol Chem.* 1990;54(12):3211-9.
53. Dinić M, Lukić J, Djokić J, Milenković M, Strahinić I, Golić N, et al. *Lactobacillus fermentum* postbiotic-induced autophagy as potential approach for treatment of acetaminophen hepatotoxicity. *Front Microbiol.* 2017;8:594.
54. Sharma S, Singh R, Kakkar P. Modulation of Bax/Bcl-2 and caspases by probiotics during acetaminophen induced apoptosis in primary hepatocytes. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(4):770-9.

55. 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 Pathog*. 2014;6(1):1-7.
56. Kim HG, Lee SY, Kim NR, Lee HY, Ko MY, Jung BJ, et al. *Lactobacillus plantarum* lipoteichoic acid down-regulated *Shigella flexneri* peptidoglycan-induced inflammation. *Mol Immunol*. 2011;48(4):382-91.
57. Matsuguchi T, Takagi A, Matsuzaki T, Nagaoka M, Ishikawa K, Yokokura T, et al. Lipoteichoic acids from *Lactobacillus* strains elicit strong tumor necrosis factor alpha-inducing activities in macrophages through Toll-like receptor 2. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10(2):259-66.
58. Jensen GS, Benson KF, Carter SG, Endres JR. GanedenBC 30™ cell wall and metabolites: anti-inflammatory and immune modulating effects in vitro. *BMC Immunol*. 2010;11(1):1-14.
59. Nozari S, Faridvand Y, Etesami A, Ahmad Khan Beiki M, Miresmaeili Mazrakhondi SA, Abdolalizadeh J. Potential anticancer effects of cell wall protein fractions from *Lactobacillus paracasei* on human intestinal Caco-2 cell line. *Lett Appl Microbio*. 2019;69(3):148-54.
60. Chen D, Jin D, Huang S, Wu J, Xu M, Liu T, et al. *Clostridium butyricum*, a butyrate-producing probiotic, inhibits intestinal tumor development through modulating Wnt signaling and gut microbiota. *Cancer Lett*. 2020;469:456-67.
61. Konishi H, Fujiya M, Tanaka H, Ueno N, Moriichi K, Sasajima J, et al. Probiotic-derived ferrichrome inhibits colon cancer progression via JNK-mediated apoptosis. *Nat Commun*. 2016;7(1):1-12.
62. Shigwedha N, Sichel L, Jia L, Zhang L. Probiotal Cell Fragments (PCFs) as “Novel Nutraceutical Ingredients”. *J Biosci Med*. 2014;2(03):43.
63. Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis*. 2013;24(1):20399.
64. Abbasi A, Hajipour N, Hasannezhad P, Baghbanzadeh A, Aghebati-Maleki L. Potential in vivo delivery routes of postbiotics. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020:1-39.
65. Homayouni Rad A, Aghebati Maleki L, Samadi Kafil H, Fathi Zavoshti H, Abbasi A. Postbiotics as Promising Tools for Cancer Adjuvant Therapy. *Adv Pharm Bull*. 2021;11(1):1-5.
66. Homayouni-rad A, Oroojzadeh P, Abbasi A. The Effect of Yeast *Kluyveromyces marxianus* as a Probiotic on the Microbiological and Sensorial Properties of Set Yoghurt during Refrigerated Storage. *JAUMS*. 2021;20(2):254-68.
67. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60(2):S129-S34.
68. Haileselassie Y, Navis M, Vu N, Qazi KR, Rethi B, Sverremark-Ekström E. Postbiotic modulation of retinoic acid imprinted mucosal-like dendritic cells by probiotic *Lactobacillus reuteri* 17938 in vitro. *Front Immunol*. 2016;7:96.
69. Gao J, Li Y, Wan Y, Hu T, Liu L, Yang S, et al. A novel postbiotic from *Lactobacillus rhamnosus* GG with a beneficial effect on intestinal barrier function. *Front Microbiol*. 2019;10:477.
70. Malagón-Rojas JN, Mantziari A. Postbiotics for Preventing and Treating Common Infectious Diseases in Children: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(2):389.
71. Izuddin WI, Loh TC, Samsudin AA, Foo HL. In vitro study of postbiotics from *Lactobacillus plantarum* RG14 on rumen fermentation and microbial population. *Rev Bras Zootec*. 2018;47.

72. Dunand E, Burns P, Binetti A, Bergamini C, Peralta GH, Forzani L, et al. Postbiotics produced at laboratory and industrial level as potential functional food ingredients with the capacity to protect mice against Salmonella infection. *J Appl Microbiol.* 2019;127(1):219-29.
73. Kok MG, Ruijken MM, Swann JR, Wilson ID, Somsen GW, de Jong GJ. Anionic metabolic profiling of urine from antibiotic-treated rats by capillary electrophoresis–mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2013;405(8):2585-94.
74. Moradi M, Molaei R, Guimarães JT. A review on preparation and chemical analysis of postbiotics from lactic acid bacteria. *Enzyme Microb Technol.* 2021;143:109722.
75. Homayouni Rad A, Samadi Kafil H, Fathi Zavoshti H, Shahbazi N, Abbasi A. Therapeutically Effects of Functional Postbiotic Foods. *Clin Excell.* 2020;10(2):33-52.
76. Ogawa A, Kadooka Y, Kato K, Shirouchi B, Sato M. Lactobacillus gasseri SBT2055 reduces postprandial and fasting serum non-esterified fatty acid levels in Japanese hypertriacylglycerolemic subjects. *Lipids Health Dis.* 2014;13(1):36.
77. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D-J, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* 2013;54(9):2325-40.
78. Chi W, Dao D, Lau TC, Henriksbo BD, Cavallari JF, Foley KP, et al. Bacterial peptidoglycan stimulates adipocyte lipolysis via NOD1. *PLoS One.* 2014;9(5):e97675.
79. Cavallari JF, Fullerton MD, Duggan BM, Foley KP, Denou E, Smith BK, et al. Muramyl dipeptide-based postbiotics mitigate obesity-induced insulin resistance via IRF4. *Cell Metabol.* 2017;25(5):1063-74. e3.
80. Escamilla J, Lane MA, Maitin V. Cell-free supernatants from probiotic Lactobacillus casei and Lactobacillus rhamnosus GG decrease colon cancer cell invasion in vitro. *Nutr Cancer.* 2012;64(6):871-8.
81. 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 Pathog.* 2014;6(1):23.
82. Imperial IC, Ibana JA. Addressing the antibiotic resistance problem with probiotics: reducing the risk of its double-edged sword effect. *Front Microbiol.* 2016;7:1983.
83. 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;75:105-14.
84. Weese JS, Martin H. Assessment of commercial probiotic bacterial contents and label accuracy. *Can Vet J.* 2011;52(1):43.
85. Palacios MC, Haros M, Sanz Y, Rosell CM. Selection of lactic acid bacteria with high phytate degrading activity for application in whole wheat breadmaking. *LWT.* 2008;41(1):82-92.
86. Haros M, Bielecka M, Honke J, Sanz Y. Phytate-degrading activity in lactic acid bacteria. *Pol J Food Nutr Sci.* 2008;58(1).
87. Ahmad Rather I, Seo B, Rejish Kumar V, Choi UH, Choi KH, Lim J, et al. Isolation and characterization of a proteinaceous antifungal compound from Lactobacillus plantarum YML 007 and its application as a food preservative. *Lett Appl Microbiol.* 2013;57(1):69-76.
88. Torino MI, Font de Valdez G, Mozzi F. Biopolymers from lactic acid bacteria. Novel applications in foods and beverages. *Front Microbiol.* 2015;6:834.
89. And HC, Hoover D. Bacteriocins and their food applications. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2003;2(3):82-100.

90. Yu H-S, Lee N-k, Choi A-j, Choe J-s, Bae CH, Paik H-D. Anti-Inflammatory Potential of Probiotic Strain Weissella cibaria JW15 Isolated from Kimchi through Regulation of NF- κ B and MAPKs Pathways in LPS-Induced RAW 264.7 Cells. *J Microbiol Biotechnol*. 2019;29(7):1022-32.
91. López-Fandiño R. Role of dietary lipids in food allergy. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019:1-18.
92. 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. Adv Exp Med Biol*. 2019;1125:57-68.
93. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):e9-e17.
94. Prince BT, Mandel MJ, Nadeau K, Singh AM. Gut microbiome and the development of food allergy and allergic disease. *Pediatr Clin*. 2015;62(6):1479-92.
95. Nowak-Węgrzyn A, Chatchatee P. Mechanisms of tolerance induction. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(2):7-24.
96. 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;48(1):15-34.
97. Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(11):1675-1683.
98. 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;41(2):474-81.
99. Klein G, Schanstra JP, Hoffmann J, Mischak H, Siwy J, Zimmermann K. Proteomics as a Quality Control Tool of Pharmaceutical Probiotic Bacterial Lysate Products. *PloS one*. 2013;8(6):e66682-e.
100. Zihler A, Le Blay G, De Wouters T, Lacroix C, Braegger CP, 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;49(1):31-8.
101. Shortening of the period of fecal excretion of salmonella in infants under treatment with hylak forte. *Paediatr Paedol*. 1991;26(2):111-4.
102. Ray S, Sherlock A, Wilken T, Woods T. Cell wall lysed probiotic tincture decreases immune response to pathogenic enteric bacteria and improves symptoms in autistic and immune compromised children. *Explore*. 2010;19(1):1-5.
103. Kober M-M, Bowe WP. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging. *Int J Womens Dermatol*. 2015;1(2):85-9.
104. 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. *Virulence Mech Bact Pathog*. 2016:823-41.
105. Piqué N, Berlanga M, Miñana-Galbis D. Health benefits of heat-killed (Tyndallized) probiotics: An overview. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10):2534.
106. 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;55(26):11080-6.

107. 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;76(5):M260-M7.
108. 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;59(12):1384-90.
109. 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;326(2):125-30.
110. Anwar F, Altayb HN, Al-Abbasi FA, Al-Malki AL, Kamal MA, Kumar V. Antiviral Effects of Probiotic metabolites on COVID-19. *J Biomol Struct Dyn.* 2020(just-accepted):1-11.
111. Rad AH, Aghebati-Maleki L, Kafil HS, Abbasi A. Molecular mechanisms of postbiotics in colorectal cancer prevention and treatment. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020:1-17.
112. 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;79:101885.
113. Kyrochristos ID, Roukos DH. Comprehensive intra-individual genomic and transcriptional heterogeneity: Evidence-based Colorectal Cancer Precision Medicine. *Cancer Treat Rev.* 2019:101894.
114. Oruç Z, Kaplan MA. Effect of exercise on colorectal cancer prevention and treatment. *World J Gastrointest Oncol.* 2019;11(5):348.
115. 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 Suppl.* 2007;97(8):1028-34.
116. 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;11(2):e0147960.
117. Norris V, Molina F, Gewirtz AT. Hypothesis: bacteria control host appetites. *J Bacteriol.* 2013;195(3):411-6.
118. Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, et al. Neurotransmitters: The critical modulators regulating gut-brain axis. *J Cell Physiol.* 2017;232(9):2359-72.
119. Dinan TG, Cryan JF. Microbes, immunity, and behavior: psychoneuroimmunology meets the microbiome. *Neuropsychopharmacol.* 2017;42(1):178-92.
120. Hyland NP, Cryan JF. Microbe-host interactions: Influence of the gut microbiota on the enteric nervous system. *Dev Biol.* 2016;417(2):182-7.
121. Moos WH, Faller DV, Harpp DN, Kanara I, Pernokas J, Powers WR, et al. Microbiota and neurological disorders: a gut feeling. *Biores Open Access.* 2016;5(1):137-45.
122. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Prinz M. Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate. *Immunology.* 2017;150(1):7-15.