الجمهورية العربية السورية
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

دور البروبيوتيك في علاج الاضطرابات المرضية

The role of probiotics in treating pathological disorders

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية:

إعداد الطلاب:

منيف عادل ملحم
أشرف عامر سلطان
سارة خالد البيضة
راما أيمن الراغب

إشراف الدكتور:

أنس رجب

2024-2025 م

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
1.مقدمة:	6
2.الآثار الوقائية للبروبيوتيك في العدوى التنفسية:	8
2.1. التأثيرات قبل السريرية:	10
2.2. التأثيرات السريرية:	11
3.دور البروبيوتيك في تخفيف الحساسية:	13
3.1. التأثيرات قبل السريرية	14
3.2. التأثيرات السريرية:	15
4.الدور المحتمل للبروبيوتيك في علاج السرطان:	17
4.1. التأثيرات قبل السريرية:	18
4.2. التأثيرات السريرية:	20
5. التأثيرات العصبية للبروبيوتيك:	22
5.1. التأثيرات ما قبل السريرية:	24
5.2. التأثيرات السريرية:	25
6. دور البروبيوتيك في منع تطور مرض الزهايمر وتحسين الحالات الإدراكية:	27
6.1. التأثيرات قبل السريرية:	30
6.2. التأثيرات السريرية:	32
7. الميكروبيوم وحب الشباب	35
8. استخدام البروبيوتيك في علاج متلازمة القولون العصبي:	38
8.1. تأثير البروبيوتيك في استعادة تركيب الميكروبيوم:	40
8.2. تأثير البروبيوتيك في تعزيز الحركية المعوية:	41
8.3. البروبيوتيك والحساسية الحشوية وتنظيم الاستجابات الالتهابية والمناعية	42
الحالات السريرية	44
الاستبيان	47
المراجع	54

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة الانكليزية	الاختصار	باللغة العربية
Metagenomics of the Human Intestinal Tract	**MetaHIT**	مشروع الميتاجينوميات الأوروبي للجهاز الهضمي البشري
Genome-Wide Association Study	**GWAS**	**دراسات الارتباط على مستوى الجينوم**
Interferons	**IFNs**	**الإنترفيرونات**
Antigen-Presenting Cells	**APCs**	**الخلايا المقدمة للمستضدات**
Quality of Life	**QOL**	**مؤشر جودة الحياة**
Plasmacytoid Dendritic Cells	**pDC**	**الخلايا التغصنية البلازمية**
Toll-Like Receptor 9	**TLR-9**	**المستقبل الشبيه بالتول 9**
Immunosuppressive Motifs	**ISMs**	**الموتيفات الكابتة للمناعة**
Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1	**IDO-1**	**إنزيم إندول أمين 2،3–دي أوكسيجيناز 1**
Short-Chain Fatty Acids	**SCFA**	**الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة**
Histone Deacetylase	**HDAC**	**إنزيم نازع الأسيتيل من الهيستونات**
Interferon-gamma	**IFN-γ**	**الإنترفيرون–غاما**
Colorectal Cancer	**CRC**	**سرطان القولون والمستقيم**
Conjugated Linoleic Acid	**CLA**	**حمض اللينولييك المقترن**
Superoxide Dismutase	**SOD**	**إنزيم سوبر أكسيد ديسموتاز**
Catalase	**CAT**	**إنزيم الكاتالاز**
Glutathione	**GSH**	**الغْلُوتاثيون**
Exopolysaccharide	**EPS**	**السكريات المتعددة خارج الخلوية**
Gamma-Aminobutyric Acid	**GABA**	**حمض الغاما–أمينوبيوتيريك**
Multiple Sclerosis	**MS**	**التصلب اللويحي المتعدد**
Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein	**MOG**	**البروتين السكريّ النخاعي قليل التغصن**
Autism Spectrum Disorder	**ASD**	**اضطراب طيف التوحد**
Alzheimer's Disease	**AD**	**داء الزهايمر**

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة الانكليزية	الاختصار	باللغة العربية
Irritable Bowel Syndrome	**IBS**	متلازمة القولون العصبي
Leiden Index of Depression	**LEIDS**	مقياس لايدن للاكتئاب
Amyloid-beta	**A-β**	أميلويد بيتا
Reactive Oxygen Species	**ROS**	أنواع الأوكسجين التفاعلية
Enteric Nervous System	**ENS**	الجهاز العصبي المعوي
Central Nervous System	**CNS**	الجهاز العصبي المركزي
Nerve Growth Factor	**NGF**	عامل نمو الأعصاب
Brain-Derived Neurotrophic Factor	**BDNF**	عامل التغذية العصبية المستمد من الدماغ
Lipopolysaccharide	**LPS**	عديد السكاريد الشحمي
Malondialdehyde	**MDA**	المالون دي الدهيد
Irritable Bowel Syndrome - Diarrhea-predominant	**IBS-D**	متلازمة القولون العصبي المترافقة مع الاسهال
Irritable Bowel Syndrome - Constipation-predominant	**IBS-C**	متلازمة القولون العصبي المترافقة مع الامساك
Irritable Bowel Syndrome - Post-Infectious	**IBS-PI**	متلازمة القولون العصبي التالية للعدوى

قائمة الأشكال:

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): أشهر أنواع البيروبيوتيك المستخدمة.	8
الشكل (2): تأثير ميكروبات الأمعاء على توازن البيئة المناعية الرئوية.	13
الشكل (3): آلية عمل البروبيوتيك المضادة للمواد المسببة للحساسية	16
الشكل (4): تقليل العوامل الالتهابية المؤدية إلى السرطان باستخدام البروبيوتيك.	22
الشكل (5): العلاقة ثنائية الاتجاه بين ميكروبات الأمعاء والدماغ.	27
الشكل (6): تأثير ميكروبات الأمعاء على مسار الكينورينين.	34
الشكل (7): آلية عمل البروبيوتيك في الحفاظ على صحة الجلد.	38
الشكل (8): مقارنة بين الميكروبيوم الطبيعي واختلال التوازن البكتيري.	43

قائمة الجداول:

الجدول:	رقم الصفحة
الجدول (1): أنواع البروبيوتيك المستخدمة لعلاج العدوى الفيروسية.	9
الجدول (2): أمثلة عن البروبيوتيك المستخدمة في تخفيف ردود الفعل التحسسية.	14
الجدول (3): البروبيوتيك المستخدمة في حالات الأورام.	17
الجدول (4): البروبيوتيك المستخدمة في علاج الاضطرابات العصبية.	23
الجدول (5): البروبيوتيك التي تملك نشاط مضاد لمرض الزهايمر.	32
الجدول (6): السلالات البكتيرية المستخدمة عادة في تركيبات البروبيوتيك وآثارها المفيدة في متلازمة القولون العصبي.	39

1. مقدمة:

تاريخيًا، تم طرح مفهوم "البروبيوتيك" لأول مرة من قبل الحائز على جائزة نوبل وعالم الأحياء إيليا إيليتش ميتشنيكوف (Élie Metchnikoff) [1,2]. في عام 1908، كشف ميتشنيكوف أن استهلاك منتجات الألبان المُخمَّرة الحاوية على بكتيريا Lactobacillus bulgaricus و Streptococcus thermophilus يُحسِّن ميكروبيوم الأمعاء ويرتبط بزيادة صحة وعمر المزارعين البلغار [3].

لاحقًا في عام 1912، قدم ميتشنيكوف منتجًا بروبيوتيكيًا مشتقًا من البكتيريا يُسمى لاكتوباسيلين كعلاج يُعزز الصحة البشرية وطول العمر [4]. ومع ذلك، شكلت أبحاثه الأساس الأول للبحث العلمي حول إمكانات البكتيريا النافعة قبل أن يبدأ البحث الحقيقي في البروبيوتيك. على الرغم من ذلك، فإن المصطلح نفسه "بروبيوتيك" صيغ لأول مرة في عام 1965 من قِبَل ليلي وستيلويل، اللذين عرَّفا البروبيوتيك بأنها "مواد تنتجها الكائنات الدقيقة لتعزيز نمو كائنات دقيقة أخرى"، وهذا المصطلح مشتق من اللغة اليونانية بمعنى "من أجل الحياة". وفي عام 1989، أعاد فولر تعريف البروبيوتيك كـ كائنات دقيقة تُحدث تأثيرات مفيدة في الكائن المضيف عبر تحسين التوازن الميكروبي المعوي".

حاليًا، يتم تعريف البروبيوتيك بناءً على منظمة الصحة العالمية (WHO) والأمم المتحدة (UN)، اللتين أقرتا التعريف الرسمي له بأنه "كائنات دقيقة، إذا أُعطيت بكميات كافية، تُحدث تأثيرات إيجابية في المضيف".

أحدث تعريف للبريبايوتيك صادر من قبل الجمعية العلمية الدولية للبروبيوتيك والبريبايوتيك يعرفها بأنها "ركيزة يتم استخدامها بشكل انتقائي من قبل الكائنات الحية الدقيقة الموجودة في المضيف تمنح فائدة فائدة صحية له " [5].

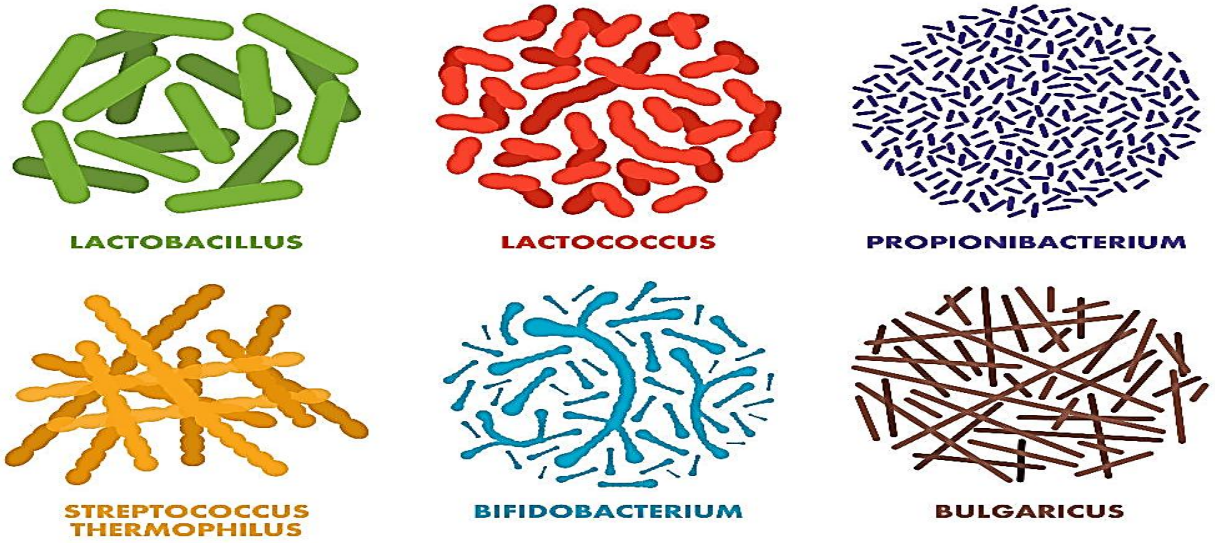
يتم تعريف المنتجات السينبيوتيكية بأنها منتجات تحتوي على كل من البريبايوتيك والبروبيوتيك، وبالتالي تعمل بشكل تآزري. في المنتج السينبيوتيك، تم تصميم المكون البريبايوتيك لتحفيز نمو البكتيريا بشكل انتقائي، وبالتالي يمكن استخدامه في حال عدم فعالية البروبيوتيك أو عندما يحدث تموت كبير للبروبيوتك [6]. بالإضافة إلى ذلك، قد تحفز أيضًا نمو بعض البكتيريا المتعايشة في الجهاز الهضمي [7]. في البشر، تملك المنتجات السينبيوتيكية مجموعة من التأثيرات، بما في ذلك زيادة أعداد البكتيريا المفيدة للصحة، وتحسين المناعة، وانخفاض حالات العدوى المكتسبة من المستشفيات لدى المرضى بعد الجراحة [7].

وجد مشروع الميتاجينوميات الأوروبي للجهاز الهضمي البشري (MetaHIT) أن الجهاز الهضمي للبالغين هو موطن لتنوع مذهل من الأنواع البكتيرية (>1000) التي تحمل مجموعة جينية أكبر من الجينوم البشري بأكثر من 150 ضعفًا [8]. أصبح الكشف عن التعقيد الهائل للميكروبيوم البشري ممكنًا من خلال تطوير تقنيات التسلسل الجيني الحديثة

يُلاحظ اضطراب في تنوع البكتيريا وتكوينها – يشار إليه عادةً باسم "خلل التوازن الجرثومي" – في العديد من الحالات الصحية، حيث تكون الوفرة النسبية وتوزيع الأنواع البكتيرية أكثر تشابهًا بين الأفراد الأصحاء [9]. بالإضافة لذلك، يمكن استخدام دراسات الارتباط على مستوى الجينوم (GWAS) لتحديد التأثير الذي يحدثه التباين الجيني في المضيف على ميكروبات الأمعاء.

نُشرت العديد من المراجعات العلمية في العقود الأخيرة تناقش تأثير البروبيوتيك في مكافحة العدوى البكتيرية (مثل Salmonella enteritidis، Clostridium perfringens، Escherichia coli، Shigella spp.، Listeria spp.، وغيرها)، خاصة على مستوى ميكروبيوم الأمعاء [10,11,12]. أفادت الدراسات، بأن البكتيريا البروبيوتيكية تفرز ببتيدات مثبطة، وأحماضًا عضوية، وبيروكسيدات، بالإضافة إلى جزيئات صغيرة الوزن ذات فعالية مضادة للبكتيريا، والفيروسات، والسرطان، والالتهابات [13]. وأظهرت دراسات سابقة قدرة البروبيوتيك على تحسين وظيفة الحاجز المعوي، ومنافسة الميكروبات الضارة عبر منع التصاق البكتيريا المسببة للأمراض بالأمعاء، وتنظيم الاستجابة المناعية في المضيف عبر تفعيل جينات محددة [14].

في ضوء ما سبق، تطورت مؤخرًا مفاهيم جديدة تعكس وجود علاقة معقدة بين البكتيريا والجهاز الهضمي والدماغ (محور المكروبيوم–الأمعاء–الدماغ) المرتبط بالاضطرابات العصبية، والرئتين (محور الأمعاء–الرئة) المرتبط بأمراض الجهاز التنفسي [15,16]. بالإضافة لذلك، يُعد استخدام سلالات بروبيوتيكية مفردة أو استخدام تراكيب منها نهجًا واعدًا للتخفيف من مضاعفات عدة أمراض أو الوقاية منها.



الشكل (1): أشهر أنواع البيروبيوتيك المستخدمة.

2. الآثار الوقائية للبروبيوتيك في العدوى التنفسية:

نعيش في عالم يواجه نحو 200 نوع من مسببات الأمراض الفيروسية القادرة على إصابة البشر، معظمها ينشأ من الحيوانات، بمعدل توسع خطي يُقدَّر بثلاثة إلى أربع سلالات سنويًا [17]. تواجه البشرية حاليًا أمراضًا فيروسية معدية جديدة، مما يستدعي مراجعة أو تطوير استراتيجيات جديدة وفعالة بشكل عاجل لمواجهة الخطر الناجم عن قدرة هذه الفيروسات على إجراء تعديلات جينية في فترة زمنية قصيرة نسبيًا [18]. يُعزى النمط الأكثر شيوعًا وانتشارًا للعدوى في التهابات الجهاز التنفسي الفيروسية إلى فيروسات مثل الفيروس الأنفي (rhinovirus)، الفيروسات التاجية (coronavirus)، وفيروس الإنفلونزا، والتي تتسبب عادةً في أمراض الرئة على مستوى العالم. لدى الأطفال والرضع، يؤدي الالتهاب الرئوي الناجم عن مسببات الأمراض إلى زيادة في حالات الاستشفاء والوفيات، حيث يُسجل حوالي 120 مليون حالة إصابة ونحو مليون حالة وفاة سنويًا [19]. في عام واحد فقط، أدى ظهور سلالة جديدة من الفيروس التاجي (كوفيد-19) إلى إصابة أكثر من مليوني إنسان عالميًا، مما دعا إلى تطوير استراتيجيات مضادة للفيروسات والميكروبات بشكل عاجل [20].

الجدول (1): أنواع البروبيوتيك المستخدمة لعلاج العدوى الفيروسية.

البروبيوتيك	المرض	التركيز	الفائدة
B. subtilis and *S. faecium* (Medilac-DS)	الالتهاب الرئوي	1×10^9 CFU	في التجارب البشرية، تحسنت الأعراض السريرية ومستويات المؤشرات الحيوية الالتهابية الطبيعية مثل CRPلدى المرضى المصابين بالالتهاب الرئوي [21]
L. acidophilus DSM 32241, *L. plantarum* DSM 32244, *L. helveticus* DSM 32242 *L. brevis* DSM 27961 *B. lactis* DSM 32246 *B. lactis* DSM 32,247	فيروس كورونا	2.4×10^{10} CFU	في التجارب البشرية، تحسن الأعراض السريرية، مثل تحسن الإسهال، ويقلل من الوفيات، ويقلل من خطر الإصابة بالفشل التنفسي [22]
L. rhamnosus HN001 , *L. acidophilus* DDS-1 and *B. lactis* Bb-12, and *S. thermophilus*	عدوى الجهاز التنفسي العلوي	10^{10}, 5×10^{10}, and 10^7 CFU	تشير التجارب البشرية إلى انخفاض التهابات الجهاز التنفسي وتحسين نوعية الحياة [23,24]
L. lactis JCM 5805	الانفلونزا ونزلات البرد الشائعة	10^{11} CFU	أظهرت الدراسات أن البروبيوتيك يخفض معدل الإصابة ويقلل عدد الأيام المصحوبة بأعراض الإنفلونزا والزكام لدى البالغين الشباب الأصحاء، وذلك عبر تنشيط الخلايا التغصنية البلازمية (plasmacytoid dendritic cells)وزيادة التعبير عن الجينات المرتبطة بالإنترفيرون [25]
L. delbrueckii subsp . *bulgaricus* OLL1073R-1	فيروس الإنفلونزا أ من النوع الفرعي H3N2	$1.8–3.5 \times 10^8$ CFU	في المرضى المسنين تحسنت المناعة، وقلت الإصابة بفيروس الإنفلونزا أ من النوع الفرعي H3N2عن طريق إنتاج IgA اللعابي [26]
L. paracasei N1115	التهابات الجهاز التنفسي العلوي الحادة	3.6×10^7 CFU	في المرضى من كبار السن ومتوسطي العمر، تم تقليل خطر الإصابة بعدوى الجهاز التنفسي العلوي الحادة من خلال تحفيز الدفاع المناعي الطبيعي للخلايا التائية [27]
L.rhamnosus GG , live *B. subtilis*, *E. faecalis*, *B. breve Yakult*, *L. casei Shirota*	الالتهاب الرئوي المرتبط بجهاز التنفس الصناعي	2×10^9, 4.5×10^9 and 0.5×10^9, and 1×10^8 CFU	أشارت التجارب البشرية إلى انخفاض كبير في حالات الالتهاب الرئوي المرتبط بأجهزة التنفس الصناعي [28,29]

حظيت البروبيوتيك، البريبايوتيك، والعوامل المضادة للميكروبات الطبيعية (المستقلبات) باهتمام كبير، خاصةً في ظل جائحة SARS–CoV–2، حيث مازالت تُختبر بشكل مستمر لقدرتها على تثبيط الفيروسات ومنع تأثيرها الممرض على المضيف [30]. كما أشارت العديد من الدراسات لقدرة البروبيوتيك على إظهار نشاط مضاد للفيروسات عبر آليات جزيئية مختلفة.

إلى جانب الآليات الجزيئية التي تظهرها بشكل رئيسي عبر حماية الجهاز الهضمي، تحمي البروبيوتيك أعضاءً مختلفةً بما فيها الرئتين. على سبيل المثال، قد تكون فرضية الاتصال المتبادل بين الأمعاء والرئة (gut–lung cross–talk) مُشاركةً في هذا السياق، حيث تُسلط الضوء على دور البروبيوتيك في تخفيف الإصابة بالتهابات الجهاز التنفسي الحادة عبر تعزيز الاستجابة المناعية للقضاء على مسببات الأمراض، وإظهار نشاط مضاد للالتهابات يُقلل من تلف الأنسجة أو يمنعه [31].

2.1. التأثيرات قبل السريرية:

كشفت تقارير حديثة عديدة عن وجود الحمض النووي الريبوزي (RNA) الخاص بفيروس SARS–CoV–2 (كوفيد–19) في براز المرضى المصابين، بينما أظهرت عيناتهم التنفسية نتائج سلبية، مما قد يشير إلى وجود اتصال بين محور الأمعاء والرئة (gut–lung axis). تشير هذه الأدلة إلى دور البروبيوتيك في تعديل بيئة الجهاز الهضمي بشكل إيجابي والدفاع عن الجهاز التنفسي.

يرتبط الاختلال في التوازن بين خلايا T–المساعدة 17 (Th17) والخلايا التائية التنظيمية (Tregs) بالعديد من الأمراض المرتبطة بالحالات الالتهابية أو المعدية [32]. يمكن لنشاط الخلايا التائية التنظيمية (Tregs) أن يفيد المضيف عبر تقليل الضرر الناجم عن مسببات الأمراض بشكل كبير، وذلك من خلال حماية أنسجة الرئة والحفاظ على وظيفتها. وُصف هذا التأثير في تجربة سريرية بشرية حديثة، حيث أدى تناول منتج بروبيوتيكي (يحتوي على B. subtilis و S. faecium) لتعزيز الخلايا التائية التنظيمية (Tregs) عبر تقليل التعبير عن خلايا Th17 بالنسبة إلى Tregs بعد أسبوعين من العلاج [33]. بالإضافة لذلك، قلل العلاج السابق من الالتهاب بشكل ملحوظ من خلال تخفيض العوامل المحفزة للالتهاب، مما أدى إلى تحسن الأعراض لدى الأفراد المصابين بالالتهاب الرئوي.

في الوقت الحالي، يركز التمويل الحكومي بشكل رئيسي على اختبار أو ابتكار أدوية جديدة، ولكن بنفس الأهمية، يجب أن تبدأ الحكومات في تمويل المزيد من التجارب على البروبيوتيك والبريبايوتيك لتسريع الاستراتيجية العالمية لخفض منحنى الجائحة. حتى الآن، أظهرت تجربة سريرية حديثة أجراها أطباء إيطاليون خلال الموجة الأولى لمواجهة تفشي كوفيد–19 في إيطاليا أن إعطاء مزيج بروبيوتيكي عن طريق الفم للمرضى الذين تم إدخالهم للمستشفيات بسبب كوفيد–19 قلل من خطر الفشل التنفسي بنحو ثمانية أضعاف، وحسن أعراض الجهاز الهضمي، وأدى إلى اختفاء الإسهال لدى جميع المشاركين خلال سبعة أيام [34].

أوضح الباحثون أن السلالات البكتيرية في هذا المزيج يمكنها تعزيز إنتاج العامل النووي (Nrf-2) وإنزيم هيم أوكسيجيناز-1، حيث تمتلك هذه الجزيئات نشاطًا مضادًا للفيروسات عبر تقليل الإجهاد التأكسدي عن طريق تحييد الجذور الحرة. كانت الدراسة السابقة هي الدراسة الأولى التي تقدم أدلة على أن إضافة مزيج بروبيوتيكي إلى إجراءات الرعاية القياسية يُقلل الوفيات والمضاعفات لدى مرضى كوفيد-19 [34]. تُظهر هذه الدراسات كيف يمكن للبروبيوتيك أن يفتح العديد من السبل الواعدة لمكافحة الأمراض التنفسية، مما يشير إلى أن العلاج بالبروبيوتيك قد يلعب دورًا مهمًا في المستقبل ويصبح ذا أهمية كبيرة في مواجهة أعباء كوفيد-19[35] .

من بين الآليات الأخرى التي تشرح كيفية عمل البروبيوتيك في حماية المرضى أو تحسين أمراض الجهاز التنفسي الفيروسية، تُذكر الأدوار الرئيسية التالية: تعزيز وحماية الحاجز المخاطي؛ تحفيز إنتاج مركبات مضادة للميكروبات (مثل بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2)، حمض اللاكتيك، البكتريوسينات (bacteriocins)، الميوسينات (mucins)، وجزيئات التخثر).

بالإضافة إلى تقليل الإجهاد التأكسدي؛ تقليل إنتاج الكلوريد؛ التدخل في عمليات التصاق الفيروسات وتكاثرها؛ تنظيم الاستجابات المناعية التكيفية والمخاطية (مثل الخلايا التائية (T-lymphocytes)، السيتوكينات (cytokines)، الكيموكينات (chemokines)، والعامل النووي كابا-بي (NF-κB)) والاستجابات المناعية الفطرية (مثل الغلوبولينات المناعية (immunoglobulins)، الإنترلوكينات (interleukins)، وتقليل دخول الفيروسات إلى الخلايا عبر احتجاز جزيئات الفيروس (الفيريونات) [37,36].

تُعرف سلالات البروبيوتيك القادرة على التأثير في الجهاز المناعي باسم "البروبيوتيك المناعي (immunobiotics)"، حيث اقترحت دراسات سابقة قدرتها على تعزيز مناعة الجهاز التنفسي من خلال تحسين إنتاج الإنترفيرونات (IFNs)، وزيادة الأجسام المضادة في الرئتين، وتعزيز مستويات وأداء الخلايا المقدمة للمستضدات (APCs)، الخلايا التائية (T-cells)، والخلايا القاتلة الطبيعية (NK cells) [38].

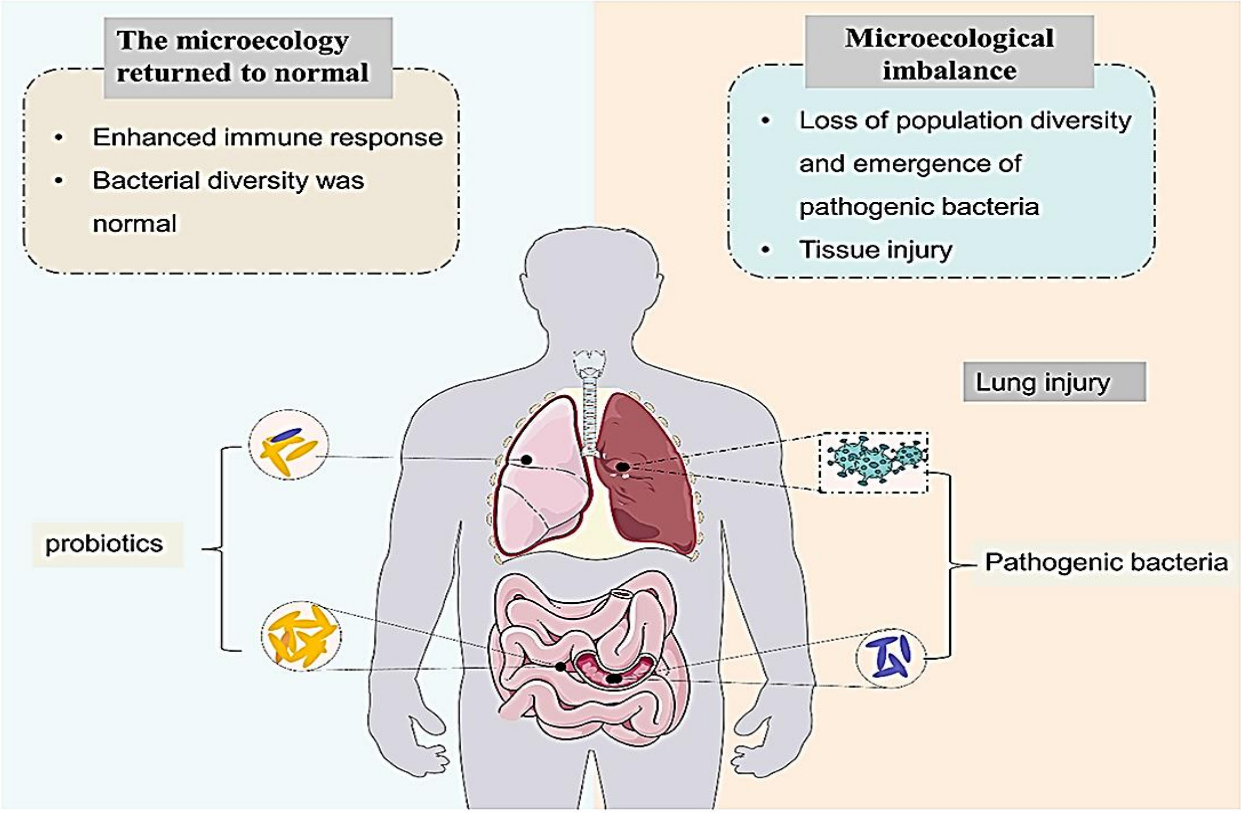
2.2. التأثيرات السريرية:

نظرًا لعدم وجود علاجات آمنة وفعالة، تركَّزت الدراسات الجارية عالميًا على ما إذا كان تعديل ميكروبيوم الأمعاء من خلال التدخلات الغذائية يمكن أن يكون مكملاً واعدًا للعلاجات الحالية لـ SARS-CoV-2 وغيره من الفيروسات.

أشارت دراسات سريرية لوجود أدلة واضحة على أن مكملات البروبيوتيك قد تلعب دورًا محورياً في تقليل عبء فيروس كورونا. اقترحت عدة تحليلات إحصائية حديثة تعتمد على تجارب سريرية عديدة أن استهلاك سلالات بروبيوتيك مثل (L. casei)، (L. casei)، (L. plantarum)، (L. reuteri) يُقلل من التهابات الجهاز التنفسي الحادة (بما في ذلك كوفيد-19)، ويُقلل الإسهال المرتبط بالمضادات الحيوية، ويُحسِّن مؤشر جودة الحياة (QOL) لدى المرضى [40,39]. خلصت دراسة تحليلية مثيرة للاهتمام إلى أن البروبيوتيك (خاصةً سلالات Lactobacillus وBifidobacterium) قللت حدوث العدوى الحادة الشائعة لدى الأطفال والرضع، وأدت لحدوث انخفاض ملحوظ في الحاجة إلى العلاج بالمضادات الحيوية [41]. أظهرت دراسات أخرى أن الاستهلاك اليومي لمنتجات الألبان المخمرة المحتوية على L. casei، و L. paracasei وL. plantarum DR7 يُقلل خطر التهابات الجهاز التنفسي العلوي الحادة (مثل البرد والإنفلونزا) عبر تعزيز المناعة من خلال آلية تنشط الدفاع المناعي الطبيعي بوساطة الخلايا التائية [43,42].

وبشكل مشابه، أفادت دراسة معشاة مزدوجة التعمية أن تناول L. lactis JCM 5805 المُعطَّل بالحرارة عن طريق الفم خفَّض من أعراض الإنفلونزا والبرد عبر آلية تشمل زيادة تعبير الجينات المرتبطة بالإنترفيرون وتنشيط الخلايا التغصنية البلازمية (pDC) [44]. كما أدى إعطاء زبادي بروبيوتيكي يومي (يحتوي على L. delbrueckii subsp. bulgaricus) لكبار السن ذوي المناعة الضعيفة في دور الرعاية إلى تخفيف عدوى فيروس الإنفلونزا A (النوع الفرعي H3N2) عبر تحسين مستويات الغلوبولين المناعي (IgA) في اللعاب [45]. لوحظ فعالية مضادة للعدوى بشكل مماثل لدى كبار السن الذين تلقوا زبادي مدعم بـ L. paracasei N1115، والذي عزز الدفاع المناعي الطبيعي بوساطة الخلايا التائية عبر زيادة إنتاج الخلايا CD3+ مقارنةً بالمجموعة الشاهدة [46].

أخيرًا، في سياق جائحة كوفيد-19، يوجد فائدة بارزة أخرى للبروبيوتيك (مثل L. rhamnosus GG، و B. subtilis، وE. faecalis) في قدرتها على تقليل ومنع حدوث الالتهاب الرئوي المرتبط بأجهزة التنفس الاصطناعي لدى المرضى الخاضعين للتهوية الميكانيكية [48,47]. في الختام، كشفت العديد من الدراسات المخبرية والتجارب الحية حتى اليوم فعالية أنواع البروبيوتيك المناعي (مثل L. plantarum MPL16 و L. rhamnosus CRL1505) والتي تملك إمكانات مضادة للفيروسات، والتي قد يُشكل سلاحًا فعالًا لمكافحة كوفيد-19، لكنها تحتاج إلى مزيد من الدراسات السريرية البشرية.



الشكل (2): تأثير ميكروبات الأمعاء على توازن البيئة المناعية الرئوية.

3. دور البروبيوتيك في تخفيف الحساسية:

تُعرف الحساسية على أنها استجابة غير طبيعية من الجهاز المناعي تجاه مواد غريبة تُسمى المُستأرجات (allergens)، وتشمل عادةً الأطعمة، حبوب اللقاح، الفرو، الصوف، الأدوية، المواد الكيميائية، الحيوانات، عث الغبار، وغيرها. أدى استخدام البروبيوتيك إلى الوقاية من بعض أنواع الحساسية، مثل الإكزيما التأتبية (atopic dermatitis) [49–52]. كما أظهر العلاج بالبروبيوتيك نتائج واعدة في علاج التهاب الأنف التحسسي (rhinitis) والإكزيما التحسسية (allergic eczema) عبر تقليل شدة الأعراض.أما فيما يتعلق بعلاج الحساسية المرتبطة بالطعام، فإن النتائج تعتمد على السلالة البروبيوتيكية المحددة وفترة العلاج [53].

يُعتقد أن آلية عمل البروبيوتيك في حال وجود الحساسية تشمل تنظيم الاستجابة المناعية عبر تقليل إنتاج الغلوبولين المناعي (IgE) وزيادة إفراز الإنترلوكين–10 (IL–10) المضاد للالتهاب، لكن فعاليتها تختلف حسب نوع المُستأرج وخصائص الشخص نفسه.

الجدول (2): أمثلة عن البروبيوتيك المستخدمة في تخفيف ردود الفعل التحسسية.

البروبيوتيك	المرض	التركيز	الفائدة
L. rhamnosus *B. animalis* subsp *lactis*	الأكزيما	10^9 CFU	في التجارب البشرية انخفض معدل الإصابة بالأكزيما [54]
B. longum BB536 *B. infantis* M-63, *B. breve* M-16V	التهاب الأنف التحسسي	3×10^9, 1×10^9 and 1×10^9 CFU	في تجربة أجريت على البشر، تحسنت أعراض التهاب الأنف التحسسي الموسمي وجودة الحياة لدى الأطفال المصابين بالتهاب الأنف التحسسي الناجم عن حبوب اللقاح والربو المتقطع [55]

3.1. التأثيرات قبل السريرية

يُعد العلاج الوقائي للحساسية لدى الأطفال ذا أهمية كبيرة للغاية، حيث قد يمنع الحاجة إلى العلاج في مراحل الحقة من الحياة. كما أن الإعطاء غير المناسب إلى الأدوية قد يُحفز ردود فعل تحسسية. في هذا السياق، ثبت أن البروبيوتيك فعال في منع التفاعلات التحسسية في المراحل المبكرة من العمر [56,57,58].

تلعب سلالات مختلفة من العصيات اللبنية (Lactobacillus spp.) دورًا محوريًا في تعديل الاستجابة المناعية من خلال احتوائها على جزيئات خاصة كابتة للمناعة (motifs) تُشارك في استتباب الجهاز المناعي. أثناء التفاعلات التحسسية، يمكن لتحفيز مستقبلات TLR-9 أن يتداخل مع الاستجابة المناعية عن طريق تثبيط خلايا Th1، مما يسهم في التغلب على الاستجابة المناعية من النوع Th2 المرتبطة بالحساسية. يمكن لـ الموتيفات الكابتة للمناعة (ISMs) أن تثبط وتُعطِّل نشاط الخلايا التغصنية (DC)، وتحافظ على تحوُّل الخلايا التائية إلى خلايا تائية تنظيمية (Tregs) تساعد في كبح المناعة [59].

أظهر المركب النشط حيويًا D-تريبتوفان، المُستخلص من سلالتي L. rhamnosus GG و L. casei، قدرة على تثبيط تطور أمراض الجهاز التنفسي التحسسية عبر تقليل إنتاج خلايا Th2 والكيموكينات (chemokines)، وتحسين تنوع الميكروبيوم المعوي [60].

ومن المثير للاهتمام، أن التريبتوفان ارتبط سابقًا بعلاج الحساسية من خلال مشاركته في عمليات تحطيم الإنزيم المناعي المُنظِّم إندولامين 2,3-ديأوكسيجيناز (IDO-1)، الذي يُفعَّل بواسطة الإنترفيرون-غاما (IFN-γ) [61]. تُعد هذه العملية بالغة الأهمية، حيث يعمل IFN-γ كوسيط قوي لـ IDO-1، الذي بدوره يحطم الأحماض الأمينية الأساسية كجزء من المسار المناعي لمنع الإفراط في تحفيز الجهاز المناعي. قد يؤدي فرط تنشيط الجهاز المناعي إلى تحفيز الأمراض التنكسية العصبية، والربو، وتليف الرئة [62]. أظهرت دراسات أن نقص التريبتوفان أو خلل مساره IDO-1يرتبط ب:

زيادة خطر الإصابة بالإكزيما التأتبية(Atopic Dermatitis) .

تفاقم أعراض التهاب الأنف التحسسي(Allergic Rhinitis) .

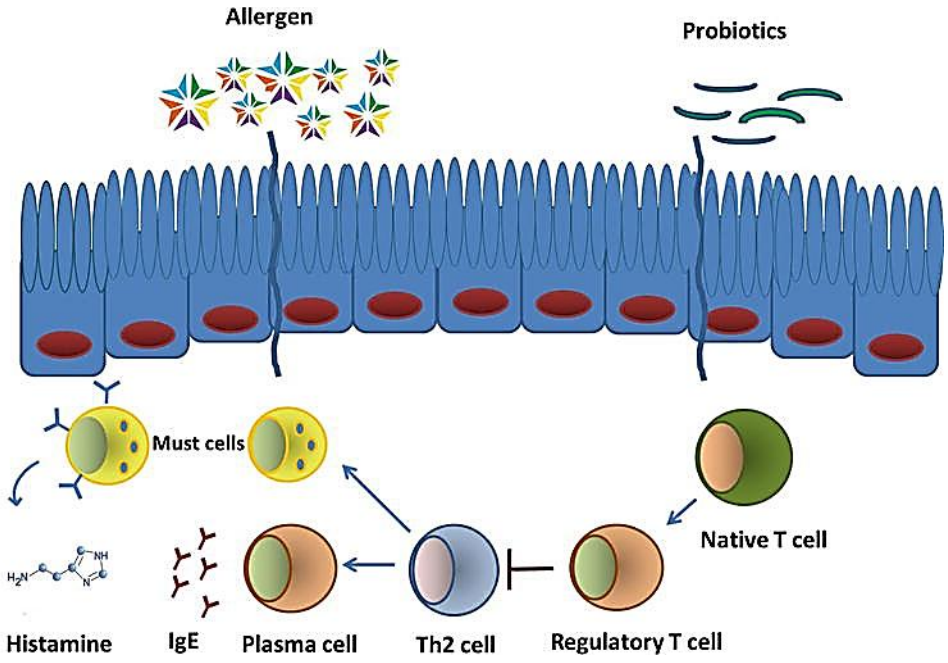
تطور الربو (Asthma).

3.2. التأثيرات السريرية:

تتمثل إحدى المشاكل الرئيسية المرتبطة بالحساسية لدى الأطفال في ردود الفعل المعدية المعوية تجاه أنواع مختلفة من الأطعمة، ويجب أن يكون البروبيوتيك جزءًا من العلاجات السريرية المتاحة للوقاية والعلاج [63]. أظهرت الدراسات أن إعطاء البروبيوتيك (مثل L. rhamnosus GG وB. lactis) قبل الولادة بأربعة أسابيع وللأطفال حديثي الولادة يقلل بشكل ملحوظ من الحساسية تجاه الحليب، خاصة عند استخدام حليب البقر في النظام الغذائي. بالإضافة لذلك، امتد تأثير هذه السلالات ليؤدي لحدوث تحسن كبير في علاج الإكزيما التأتبية لدى حديثي الولادة. تعزى تأثيرات البروبيوتيك في الرضع إلى قدرتها على تحطيم بعض بروتينات الحليب وتحويلها إلى ببتيدات وأحماض أمينية. أدى الإعطاء الفموي لسلالات البفيدوبكتيريا واللاكتوباسيللوس إلى تعزيز إنتاج الغلوبولين المناعي (IgA) في لويحات باير المعوية، وهذا الغلوبولين معروف بأثره الفعّال في مكافحة المستضدات الضارة. وبشكل مماثل، ثبت أن سلالات البفيدوبكتيريا (مثل B. longum BB536، B. infantis M-63) تُظهر أنماطًا مشابهة في تقليل الالتهاب التحسسي [64]. خلصت دراسة بشرية حديثة إلى أن إعطاء خليط من سلالات البفيدوبكتيريا كان فعالًا في تحسين جودة الحياة (QOL) وتخفيف الأعراض الأنفية لدى الأطفال المصابين بالتهاب الأنف التحسسي الناجم عن حبوب اللقاح والربو المتقطع.

تشير هذه النتائج إلى أن الأحماض الأمينية من النوع D (أو البكتيرية) المُستخلصة من البكتيريا المتعايشة قد تؤدي لتنظيم التفاعلات التحسسية المختلفة [65]. أدت هذه النتائج الأولية إلى إجراء مزيد من الدراسات السريرية التي أظهرت أن سلالات مثل B. bifidum BGM4، B. lactis AD011، يمكنها أيضًا الوقاية من الحساسية الغذائية لدى الأطفال [66–70]. تُظهر العديد من الدراسات وجود ارتباط بين آليات عمل البروبيوتيك المعوية وإنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (SCFA)، المعروفة بفوائدها على الجهاز المناعي، وخاصةً قدرتها المضادة للحساسية. تعمل هذه الأحماض كمثبطات لإنزيم هيستون ديستيلاز (HDAC)، وتزيد من تعديل بروتين سكرفين (FOXp–3) عبر الأستلة، وتحسن من تنظيم الخلايا اللمفاوية، وتعزز إفراز الإنترفيرون–غاما (IFN–γ) والإنترلوكين–4 (IL–4) [71].

أما التأثير السريري الثالث فيتعلق بدور البروبيوتيك في منع التفاعلات التحسسية الناجمة عن حبوب اللقاح. أظهرت الدراسات أن سلالتي L. acidophilus NCFM وB. lactis BI–04 قادرتان على منع هجرة الخلايا الحمضية (eosinophils) المُسببة للالتهاب من الدم إلى أنسجة الأنف عند التعرض لحبوب اللقاح، مما يُقلل شدة أعراض الحساسية مثل العطس، الاحتقان، والحكة وأيضاً تؤدي لانخفاض كبير في شدة التفاعلات التحسسية [72].



الشكل (3): آلية عمل البروبيوتيك المضادة للمواد المسببة للحساسية من خلال زيادة الخلايا التنظيمية T التي تعمل على تثبيط الاستجابات المناعية وتثبيط إنتاج IgE.

4. الدور المحتمل للبروبيوتيك في علاج السرطان:

يمكن للبروبيوتيك أن تُثبِّط تكاثر الخلايا السرطانية، وتأخير تكوُّن الأورام، كما تقي من الآثار الجانبية الضارة والمؤذية المرتبطة بعلاجات السرطان [73]. ينطوي النشاط المضاد للسرطان للبروبيوتيك على آليات متنوعة، تشمل تنظيم الجهاز المناعي، وتحفيز موت الخلايا المبرمج، والنشاط المضاد للأكسدة، والآليات الجينية الوراثية بالإضافة للوقاية من تلف الحمض النووي [74]. تتمتع أنواع البروبيوتيك (Bifidobacterium و L. acidophilus) بالقدرة على تقليل تكوين إنزيمات β–غلوكورونيداز والنيتروريدوكتاز، مما يوفر آلية فعَّالة جداً تهدف إلى منع تحوُّل طلائع الخلايا المسرطنة (procarcinogens) إلى خلايا سرطانية نشطة.

الجدول (3): البروبيوتيك المستخدمة في حالات الأورام.

البروبيوتيك	المرض	التركيز	الفائدة
Mixture of six viable strains *L. acidophilus* BCMC® 12, *L. lactis* BCMC® 12, *L. casei subsp* BCMC® 12 , *B. longum* BCMC® 02120 *B. bifidum* BCMC® 02,290 and *B. infantis* BCMC® 02129	سرطان القولون والمستقيم بعد الجراحة	30×10^{10} CFU	منع المضاعفات بعد الجراحة وخفض مستويات السيتوكينات المحفزة للالتهابات مثل TNF-α، IL-17A، IL-17C، IL-22، IL-10، و IL-12في مرضى سرطان القولون والمستقيم [75]
L. acidophilus BCMCR 12130 , *L. casei* BCMCR 12313 , *L. lactis* BCMCR 12451 , *B. bifidum* BCMCR 02290 , *B. longum* BCMCR 02,120 , and *B. infantis* BCMCR 02129	سرطان القولون والمستقيم	30×10^{10} CFU	تحسنت نوعية حياة مرضى سرطان القولون والمستقيم، وانخفضت مستويات المؤشرات الحيوية الالتهابية، وتراجعت الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي. [76]
L. acidophilus (BCMCTM12130) *L. casei* (BCMCTM12313) *L. lactis* (BCMCTM12451) *B. bifidum* (BCMCTM02290)	جراحة سرطان القولون والمستقيم	30×10^{10} CFU	استعادة وظيفة الأمعاء الطبيعية لدى المرضى بعد جراحة سرطان القولون والمستقيم وتقليل مدة الإقامة في المستشفى [77]

البروبيوتيك	المرض	التركيز	الفائدة
B. longum (BCMCTM02120) *B. infantis* (BCMCTM02129)			
B. infantis *L. acidophilus* *E. faecalis* *B. cereus*	سرطان المعدة	10^6, 10^6, 10^6, and 10^5 CFU	تحسين الاستجابات المناعية، وتقليل الالتهاب، واستعادة التنوع الميكروبي لدى مرضى سرطان المعدة الذين خضعوا لاستئصال المعدة [78]
B. lactis Bl-04 (ATCC SD5219) *L. acidophilus* NCFM (ATCC 700396)	سرطان القولون	1.4×10^{10} and 7×10^9 CFU	زيادة وفرة البكتيريا المفيدة المنتجة للبوتيرات في الغشاء المخاطي والأورام وعينات البراز لدى مرضى سرطان القولون [79]

4.1. التأثيرات قبل السريرية:

حاليًا، يوجد عدد كبير من منتجات البروبيوتيك قيد الدراسة في المرحلة ما قبل السريرية لبحث دورها في تخفيف أعراض السرطان وعلاجها. الهدف النهائي هو تحديد سلالات بروبيوتيك معينة أو جزيئات مُشتقة منها، وتطوير تدخلات موجهة للميكروبيوم لتعزيز العلاج المضاد للسرطان وتقليل الآثار الجانبية للعلاجات الحالية (الكيميائي، الإشعاعي، والمناعي). على سبيل المثال، أظهرت دراسة حديثة أن البروبيوتيك قللت من جنس Fusibacter، الذي ارتبط سابقًا بكونه عاملًا مساهمًا في تكوين الأورام [80]. في هذا السياق، اكتشفت دراسات جديدة بروتين P8 المُشتق من البروبيوتيك، والذي يُعتبر مرشحًا واعدًا للاستخدام في الأدوية الحيوية، حيث أظهر سُمية خلوية عالية في الخلايا السرطانية عبر تنشيط مسار p53–p21–Cyclin B1/Cdk1 المرتبط بتثبيط تطور دورة الخلية في الطور G2 [81].

بالإضافة إلى ذلك، أدى أحد المنتجات البروبيوتيك إلى تثبيط الالتهاب والوقاية من سرطان القولون، مع تقليل التعبير عن إنزيم COX–2 المسؤول عن تحفيز إنتاج البروستاغلاندين من حمض الأراشيدونيك، وهو إنزيم يرتبط بزيادة خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم (CRC) [82]. كما أظهرت بكتيريا Lactobacillus فعالية مضادة للسرطان عبر إطلاق أكسيد النيتريك الذي يكبح المسارات الاستقلابية في الخلايا السرطانية،

كما وجد أن لها دور بارز في حالات سرطان عنق الرحم، بسبب قدرتها على تحفيز آلية التجمُّع الذاتي التي تمنع التصاق العوامل الممرضة بخلايا الظهارة المهبلية [83]. أحد الأنواع البروبيوتيك (L. casei) أظهر قدرته على تحفيز موت الخلايا المبرمج (Apoptosis) وكبح النمو الورمي عبر إفراز مركب فيريكروم (Ferrichrome) الحلقي السداسي المثبط للأورام.

تشير الأدبيات العلمية إلى أن أبرز أنواع البروبيوتيك المرتبطة بالوقاية من سرطان القولون تشمل:

(L. rhamnosus) , (L. kefiri) ,(L. salivarius)) ,(L. acidophilus), (L. plantarum)

(B. bifidum), (B. infantis), (B. longum),(L. casei) , (L. delbrueckii)

(E. coli Nissle 1917) , (B. brevis)

كما أدى تناول مكملات بروبيوتيك تحتوي على Clostridium butyricum إلى تقليل الاستجابات الالتهابية الجهازية، وتخفيف نوبات الإسهال الناجمة عن العلاج الكيميائي، والحفاظ على توازن الميكروبيوم المعوي لدى مرضى سرطان الرئة [84].

تُعزى الآلية العامة للبروبيوتيك في مكافحة السرطان إلى عدة عمليات فيزيولوجية [85]:

- ❖ القدرة على تعديل تركيب الميكروبيوم المعوي ونشاطه الاستقلابي
- ❖ إنتاج مركبات محددة ذات فعالية مضادة للسرطان (مثل SCFA وCLA)،
- ❖ خفض درجة حموضة الأمعاء وإنتاج مضادات الأكسدة (مثل SOD وCAT وGSH)
- ❖ تقليل تكوّن الأغشية الحيوية (Biofilm)
- ❖ القدرة على تثبيط انتشار الخلايا وتحفيز موت الخلايا المبرمج (Apoptosis) في الخلايا السرطانية
- ❖ التأثير على العوامل المسرطنة والمُطفِّرة بسبب قدرتها على الارتباط بجزيئات مسرطنة في تجويف الأمعاء وتفكيكها
- ❖ تعزيز إنتاج السيتوكينات، والميوسين، والديفينسين، والغلوبولينات المناعية التي تدعم إصلاح الأنسجة

تنشأ التأثيرات المضادة للالتهاب الشائعة للبروبيوتيك من تنظيمها للوسائط الالتهابية (مثل الإنترفيرونات، الإنترلوكينات، والسيتوكينات) عبر التحكم في عمليات الالتهاب والتسرطن .

أظهرت دراسات سابقة أن عدة سلالات بروبيوتيك مثل Bifidobacterium وLactobacillus وPropionibacterium freudenreichii وS. salivarius قادرة على تصنيع حمض اللينوليك CLA في الجزء الانتهائي من اللفائفي، والذي يملك تأثيرات مفيدة في مكافحة السرطان. بالإضافة إلى ذلك، تفرز البروبيوتيك مركبات محددة مثل البكتيريوسينات (Bacteriocins) القادرة على تسريب أيونات البوتاسيوم (+K) والأحماض الأمينية وATP من سيتوبلازم الخلايا الورمية [86]. نتيجة لذلك، تسبب البكتيريوسينات تحلل الخلايا وتمنع عمليات تصنيع البروتينات والحمض النووي (DNA) والحمض النووي الريبي (RNA). أظهرت دراسة سابقة أن الإكسو بولي ساكاريد (EPS) المُستخلص من L. acidophilus 20079 يمتلك سُمية خلوية مباشرة ضد الخلايا السرطانية عبر آليات مثل تحفيز الاستجابة المناعية، موت الخلايا المبرمج (Apoptosis)، وتعطيل مسار الإشارات الالتهابية NF-κB [87].

أشارت دراسات سريرية في علم الأورام إلى أن تخفيف سرطان القولون البشري يرتبط بقدرة البروبيوتيك على تعطيل المركبات المُطفرة وإزالة سميتها، وإفراز مواد مضادة للطفرات تقلل امتصاص المُطفِّرات وتمنع تكاثر البكتيريا المسرطنة، بالإضافة إلى تعزيز الوظائف المناعية [87]. قد يؤدي الاستهلاك المنتظم للأغذية المخمرة التقليدية المحتوية على تراكيز كافية من البروبيوتيك البكتيرية أو الخمائر إلى تقليل خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم (CRC) وأمراض مزمنة أخرى [82].

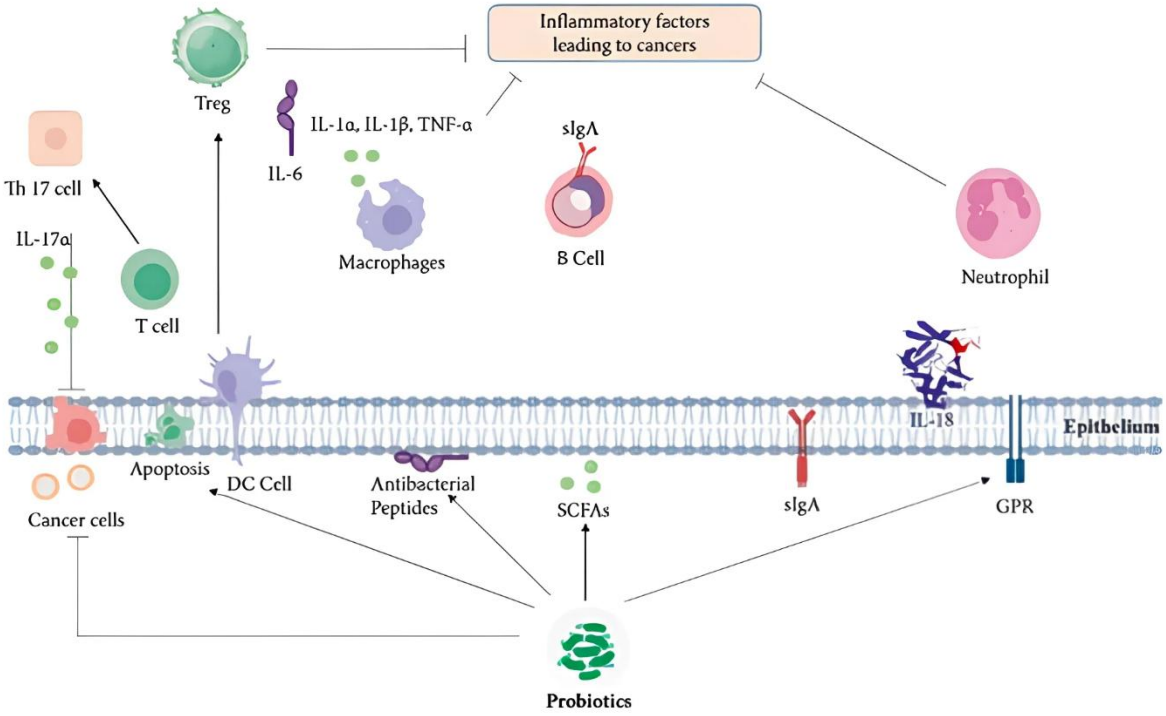
4.2. التأثيرات السريرية:

في دراسة معشاة مزدوجة التعمية حديثة شملت مجموعة تناولت العلاج الوهمي، وُجِدَ أن العلاج الفموي بالبروبيوتيك باستخدام ست سلالات حية (Lactobacillus وBifidobacteria) لمدة 6 أشهر أدى إلى تأثير ملحوظ في التعبير عن العلامات الالتهابية (مثل IL-6، IL-10، IL-12، IL-17A، IL-17C، IL-22، وTNF-α) لدى مرضى سرطان القولون والمستقيم (CRC)، دون تفاقم نوبات الإسهال أو الحاجة للعلاج بالمضادات الحيوية خلال الدراسة [75]. وبشكل مشابه، أدى إعطاء منتج بروبيوتيك مدمج مع أحماض أوميغا-3 الدهنية إلى تحسين مؤشر جودة الحياة (QOL)، وخفض مستويات IL-6، كما قلل الآثار السلبية للعلاج الكيميائي لدى مرضى CRC مقارنة بالمجموعة التي تناولت الدواء الوهمي التي لوحظ فيها ارتفاع كبير في مستويات TNF-α وIL-6 [76].

أكدت دراسات سابقة معشاة مزدوجة التعمية أجريت على البشر أن تناول المكملات الغذائية المحتوية على البروبيوتيك قبل الجراحة تعزز استعادة الوظيفة المعوية الطبيعية وتسرع التعافي لدى المرضى الذين يخضعون لجراحة سرطان القولون والمستقيم [77]. في مرضى سرطان المعدة الذين خضعوا لاستئصال المعدة، أدى تناول مكمل بروبيوتيك عن طريق الفم (يشمل B. infantis، L. acidophilus، E. faecalis، و B. cereus) إلى تعزيز الاستجابة المناعية (زيادة الخلايا الليمفاوية) وتقليل حدة الالتهاب (انخفاض خلايا الدم البيضاء) عبر تعديل تركيب الميكروبيوم المعوي [78].

تشير بيانات سريرية حديثة إلى أن البروبيوتيك يمكن أن يلعب دورًا مهمًا خلال مرحلة التعافي بعد جراحة سرطان المعدة. أظهرت دراسات سريرية أن سلالات معينة من البروبيوتيك قادرة على تقليل الالتهاب ما بعد الجراحة، وتعزيز المناعة، واستعادة توازن الميكروبيوم المعوي، وتسريع التعافي بعد العملية. تؤدي هذه التأثيرات مجتمعة إلى استنتاج مفاده أن المركبات البروبيوتيكية يمكنها إعادة توازن الميكروبيوم المعوي، وتقليل الالتهاب، والحفاظ على الحاجز المخاطي المعوي والمناعة، مما يعزز التعافي بعد استئصال الأورام من المعدة [88].

دعمت أبحاث أخرى الفرضية القائلة بأن سلالات بروبيوتيك محددة قد تُعدِّل الميكروبيوم المرتبط بالسرطان وتستبدل الميكروبيوم الضار بالبكتيريا المفيدة، حيث لاحظت دراسات اختلافات كبيرة في أنماط الميكروبيوم الورمي لدى مرضى سرطان القولون والمستقيم (CRC) الذين تلقوا البروبيوتيك مقارنةً بالمجموعة الشاهدة [79]. أظهرت النتائج مدى تنوع التأثيرات المفيدة التي تحملها البروبيوتيك، والتي قد تعمل كعوامل مضادة للسرطان. بناءً على النتائج المُستخلصة من التجارب المخبرية (In vitro) والتجارب على الكائنات الحية (In vivo) والدراسات السريرية، تبدو هذه التأثيرات واعدة، لكن لا تزال هناك حاجة لإجراء المزيد من الدراسات خاصة الدراسات السريرية [89].



الشكل (4): تقليل العوامل الالتهابية المؤدية إلى السرطان باستخدام البروبيوتيك.

5. التأثيرات العصبية للبروبيوتيك:

تتمتع البروبيوتيك بإمكانية تعديل الجهاز العصبي المركزي (الجدول 4) والتأثير على الحالة المزاجية والقلق والوظائف الإدراكية عبر مسارات إشارات عصبية ثنائية الاتجاه، لذا تُسمى "السايكوبيوتيك" (Psychobiotics) [90]. مع ذلك، يشمل مصطلح السايكوبيوتيك حاليًا جميع التدخلات المرتبطة بالميكروبيوم، بما في ذلك البروبيوتيك والبريبايوتيك التي قد تؤثر على علاقة البكتيريا بالدماغ وتُحسِّن الصحة العقلية للشخص [91]. يمكن لمركبات مُشتقة من البكتيريا (مثل الجزيئات الصغيرة، البروتينات، الببتيدات، مكونات جدار الخلية) ذات النشاط العصبي أن تعمل كوسائط بين البكتيريا والشخص [90].

تستطيع البروبيوتيك اصطناع مُستقلبات عصبية خاصة بكل سلالة، مثل: الدوبامين، وحمض الغاما-أمينوبوتيريك (GABA)، وSCFA، والسيروتونين، والأمينات الحيوية، والأحماض الأمينية، والمركبات الفينولية، والأحماض العضوية، والتي تُساهم في تحسين الاضطرابات العصبية/النفسية (مثل الاكتئاب، القلق، الإجهاد) من خلال التأثير على محور الأمعاء-الدماغ [92].

ترتبط العديد من الاضطرابات الناتجة عن العمليات الالتهابية في الدماغ بتركيب الميكروبيوم المعوي. لا تزال الآليات البيولوجية الدقيقة التي تتواصل بها البروبيوتيك مع محور الأمعاء-الدماغ غير مفهومة بالكامل، لكن التقدم البحثي أظهر أن الآليات الرئيسية تشمل المسارات الإشارية الهرمونية والعصبية والمناعية [91].

الجدول (4): البروبيوتيك المستخدمة في علاج الاضطرابات العصبية.

البروبيوتيك	المرض	التركيز	الفائدة
B. coagulans MTCC 5856	اضطراب الاكتئاب لدى مرضى القولون العصبي	2×10^9 CFU	وجدت التجارب البشرية حدوث انخفاض في درجة الاكتئاب وخفض مستويات myeloperoxidase في المصل لدى المرضى الذين يعانون من متلازمة القولون العصبي. [93]
L. helveticus R0052 and *B. longum* R0175	اضطراب الاكتئاب الشديد	10×10^9 CFU	تحسين درجة(اختبار بيك للاكتئاب) BDI لدى المرضى الذين يعانون من اضطراب الاكتئاب من خلال تنظيم نسبة الكينورينين إلى التربتوفان [94]
L. helveticus R0052 and B. longum R0175		3×10^9 CFU	أدى تناول الدواء يوميًا إلى تحسين المزاج العام بشكل ملحوظ، وتقليل انعدام المتعة، وانخفاض القلق، وتحسين جودة النوم لدى الأشخاص الخاضعين للعلاج. [95]
B. bifidum W23, *B.lactis* W51, *B. lactis* W52, *L.brevis* W63, *L. casei* W56, *L. lactis* W58,	الاكتئاب	1×10^{10} CFU	انخفاض الاستجابة المعرفية (هو مفهوم في علم النفس يشير إلى الميل لتفعيل أنماط التفكير السلبية أو التشاؤمية استجابةً لتقلبات المزاج البسيطة أو المواقف العاطفية المحايدة) [96]

البروبيوتيك	المرض	التركيز	الفائدة
L. salivarius W24, *L. acidophilus* W37, and *L. lactis* W19	الشقيقة	2.5 × 10^9 CFU	كان له تأثير إيجابي على وتيرة وشدة الصداع النصفي في التجارب البشرية [97]
L. plantarum P8	التوتر/القلق	2 × 10^{10} CFU	تحسين أعراض التوتر والقلق من خلال القدرة على إثراء تنوع سلالات الجينوم على مستوى الأنواع التي تصنع/تستهلك النواقل العصبية [98]

5.1. التأثيرات ما قبل السريرية:

يكتسب دور البروبيوتيك في تخفيف الاضطرابات العصبية اهتمامًا متزايدًا، خاصةً مع البيانات الحديثة من الدراسات ما قبل السريرية. جرت عدة دراسات على النماذج ما قبل السريرية لدراسة الأمراض الالتهابية المزيلة للميالين لدى البشر، مثل التصلب المتعدد (MS)، باستخدام نموذج الفئران المُصاب بالتهاب الدماغ والنخاع المناعي الذاتي (EAE) [99]. أظهرت تركيبات من L. paracasei DSM 13434 و L. plantarum DSM 15312 و L. plantarum DSM 15313 قدرةً على كبح تطور EAE وعكس مسار المرض عبر خفض نشاط الخلايا التائية وتقليل تفاعلها مع بروتين MOG[100].

بالإضافة إلى ذلك، أدت تركيبات من S. thermophilus و L. reuteri و B. bifidum و L. acidophilus و L. casei (بجرعة 1 × 10^8) في الفئران إلى خفض ملحوظ في حدوث EAE، والدرجات السريرية للمرض، والالتهاب في الحبل الشوكي [101]. في دراسة ما قبل سريرية حديثة، وُجِد أن استعمار الأمعاء ببكتيريا E. coli سلالة نيسل 1917 (EcN) يُعد استراتيجية وقائية فعالة لمنع EAE. أظهرت النتائج أن جرعتين من EcN تؤخر ظهور المرض وتقلل شدته، مع انخفاض في التكيس حول الأوعية الدموية (Perivascular cuffing)، وهجرة الخلايا التائية CD4+، كما قللت من مستويات خلايا Th1، بالإضافة إلى تقليل تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة (Microglia) [102]. يُوصف اضطراب طيف التوحد (ASD) بأنه عدم القدرة على وضع المعلومات في سياقها الصحيح، ويُعتبر مشكلة كبيرة في الإدراك الاجتماعي [103].

أدى إعطاء بكتيريا B. fragilis عن طريق الفم (بجرعة 1×10^9) لدى فئران التجارب إلى تحسين السلوكيات الشبيهة بالقلق، والسلوكيات النمطية، والحسية الحركية، والتواصلية، مما يشير إلى إمكانية استخدام المكملات الميكروبية كعلاج محتمل لـ ASD [104]. أظهرت تركيبات من B. longum وB. breve وB. infantis وL. helveticus وL. rhamnosus تأثيرًا إيجابيًا في تخفيف أعراض ASD في دراسات أُجريت على الحيوانات والبشر [105].

يؤدي التهاب الجهاز العصبي المحيطي والمركزي إلى ظهور الأعراض الكلاسيكية لمرض الزهايمر (AD) [106]. حددت دراسة حديثة أن الميكروبيوم المعوي له تأثير كبير على آليات المرض. أدى إضافة L. acidophilus وL. rhamnosus إلى مياه الشرب للفئران إلى زيادة أنواع عائلة (Lactobacillaceae) بعد ذلك لوحظ انخفاض في تراكم اللويحات (Plaque load) في منطقة الحُصَين (Hippocampus) [107]. في تجربة أخرى وجد أن بكتيريا L. delbrueckii تملك القدرة على تقليل أعراض الاكتئاب عبر تثبيط مستقبل (TLR4) [108].

5.2. التأثيرات السريرية:

تستطيع البروبيوتيك تنظيم النواقل العصبية والبروتينات، مثل حمض الغاما-أمينوبوتيريك (GABA)، السيروتونين، الغلوتامات، والعامل العصبي المُشتق من الدماغ (BDNF)، التي تلعب دورًا في تحقيق التوازن بين الاستثارة والتثبيط العصبي، والمزاج، والوظائف الإدراكية، وعمليات التعلُّم والذاكرة [109،110،111]. كشفت دراسات عديدة أن أنواعًا من Lactobacillus وBifidobacterium (مثل L. plantarum 90sk، L. brevis 15f، B. adolescentis 150، وB. angulatum GT102) تنتج حمض GABA. عند ارتباط GABA بمستقبلات محددة في الدماغ (GABAA وGABAB)، يُحدث تأثيرًا يساعد في تنظيم الاضطرابات المرتبطة بالقلق والخوف والاكتئاب.

أظهرت أجناس مثل Bifidobacterium وLactobacillus وFaecalibacterium ارتباطًا إيجابيًا مع صحة الدماغ عبر تعزيز مقاومة الاضطرابات العصبية [112]. على وجه التحديد، تتمتع بكتيريا B. adolescentis بخصائص مضادة للاكتئاب ومُخففة للقلق، من خلال تثبيط إطلاق السيتوكينات المحفزة للالتهاب ومن خلال قدرتها على إعادة تشكيل الميكروبيوم المعوي [113].

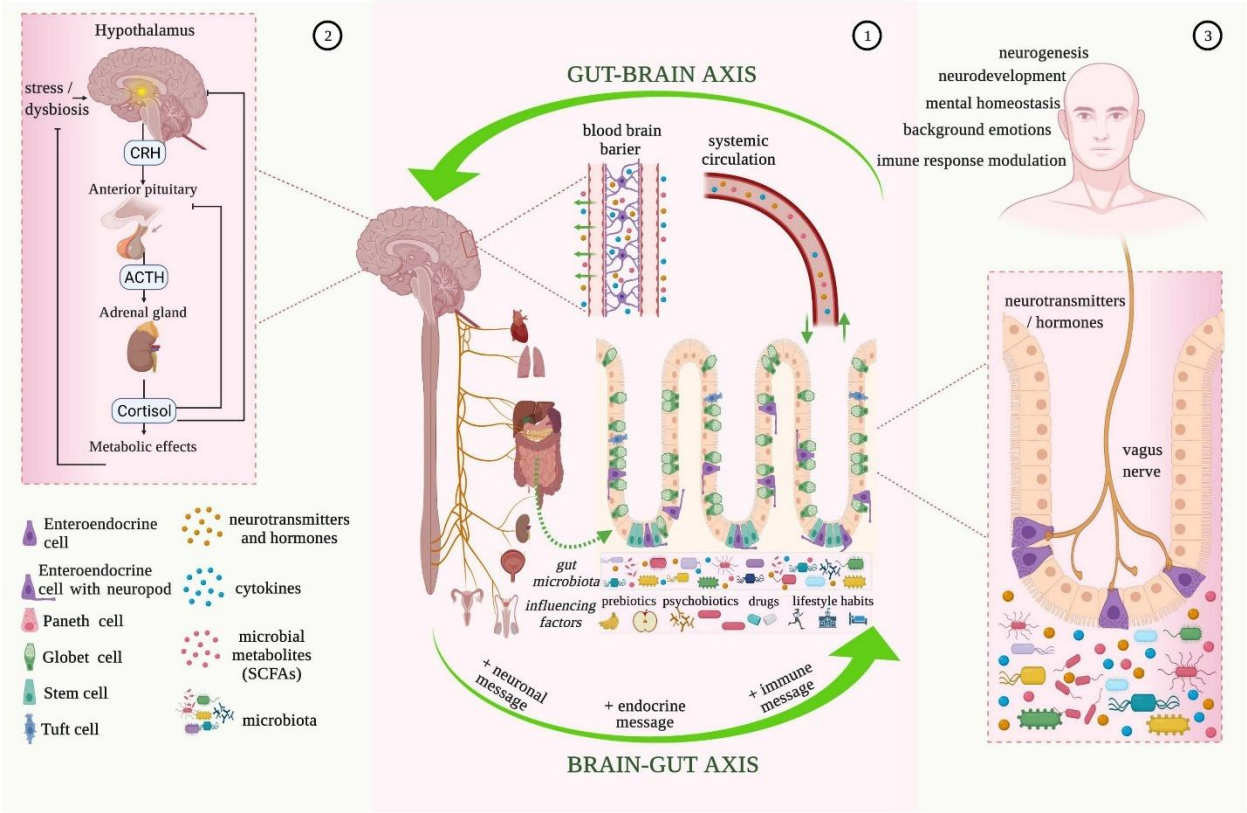
تُظهر المستقلبات البروبيوتيكية قدرةً الميكروبيوم المعوي في الحفاظ على الوظيفة الطبيعية للجهاز العصبي [90]. في تجربة سريرية معشاة حديثة استمرت 90 يومًا، وُجِد أن سلالة البروبيوتيك B. coagulans MTCC 5856 آمنة وفعّالة في تخفيف أعراض الاكتئاب الشديد لدى مرضى متلازمة القولون العصبي (IBS) [92]. أدى تناول جرعة مقدارها 2×10^9 (CFU) /يوم إلى تحسين معايير التقييم السريري للاكتئاب، مع تقليل أعراض متلازمة القولون العصبي (IBS) بشكل ملحوظ مقارنة بالمجموعة الشاهدة. بالإضافة إلى ذلك، انخفضت مستويات المايلوبيروكسيداز المَصْلِي (وهو مؤشر حيوي للالتهاب) بشكل كبير لدى المرضى الذين تلقوا العلاج بالبروبيوتيك.

وبالمثل، أظهرت دراسة سريرية مزدوجة التعمية استمرت لمدة 8 أسابيع أن تناول مكمل بروبيوتيك يحتوي على L. helveticus R0052 وB. longum R0175 خفض بشكل ملحوظ درجات الاكتئاب، مع انخفاض نسبة الكينورينين/التريبتوفان (kynurenine/tryptophan) وزيادة نسبة التريبتوفان/إيزوليوسين (tryptophan/isoleucine) لدى المرضى الذين تلقوا البروبيوتيك مقارنة بالمجموعة الشاهدة [93]. أشارت النتائج إلى أن انخفاض نسبة الكينورينين/التريبتوفان قد يكون أحد الآليات التي تملكها البروبيوتيك والتي تؤدي إلى تخفيف الاكتئاب.

في دراسة حديثة (8 أسابيع)، استنتج الباحثون أن إضافة L. helveticus R0052 وB. longum R0175 بجرعة 3×10^9 (CFU) /يوم إلى النظام الغذائي خفَّضت أعراض الاكتئاب لدى أفراد يعانون من اكتئاب متوسط الشدة [94].

أظهرت تجربة سريرية حديثة معشاة ثلاثية التعمية تحسُّنًا ملحوظًا في مؤشر الاستجابة المعرفية (LEIDS-R) لدى المرضى المصابين بالاكتئاب بعد تناولهم منتجًا بروبيوتيكيًا تجاريًا (يشمل سلالات: B. bifidum W23، B. lactis W51، B. lactis W52، L. brevis W63) بجرعة 1×10^{10} (CFU) /يوم، بينما لم تُلاحَظ تغيرات كبيرة في معايير الاكتئاب أو التوتر أو القلق [95]. يرتبط مؤشر LEIDS-R بالمزاج السلبي ويُعد عاملًا رئيسيًا يزيد قابلية الإصابة بالاكتئاب. من جهة أخرى، أشارت تجارب سريرية سابقة إلى أن استخدام نفس المنتج ساعد المرضى في تخفيف نوبات الصداع النصفي (Migraine) [96]. بالإضافة لذلك، افترضت دراسة حديثة أن تناول البروبيوتيك (L. plantarum P-8) قد يُحسِّن أعراض القلق والتوتر لدى الأفراد المعرضين للإجهاد عبر تعديل الميكروبيوم المعوي المرتبط بالنشاط العصبي [97].

أدى تناول المكملات لمدة 12 أسبوعًا إلى تعزيز تنوع الجينومات البكتيرية المُنتجة/المستهلكة للنواقل العصبية، وزيادة مستويات المُستقلبات الميكروبية ذات التأثير العصبي (مثل SCFA، وGABA، والسفينغومييلين، وحمض الأراشيدونيك). هناك حاجة ماسة لتأكيد قاطع يُقيِّم تأثير البروبيوتيك على محور الأمعاء–الدماغ عبر تجارب سريرية مُصمَّمة بعناية على البشر. قد يكون استخدام السايكوبيوتيك لعلاج الاضطرابات العصبية أو الوقاية منها موضوعًا واعدًا في المستقبل.



الشكل (5): العلاقة ثنائية الاتجاه بين ميكروبات الأمعاء والدماغ.

6. دور البروبيوتيك في منع تطور مرض الزهايمر وتحسين الحالات الإدراكية:

يرتبط اختلال توازن الميكروبيوم المعوي باضطرابات عصبية ونفسية مختلفة، وخاصةً الأمراض المُسببة للخرف مثل باركنسون والزهايمر وغيرها [114،115]. مع التقدم في العمر، يمكن لبعض الأنواع البكتيرية في الأمعاء (مثل E. coli، S. aureus، Salmonella، K. pneumonia، Mycobacterium، وStreptococcus) إنتاج بروتينات أميلويدية (Amyloid proteins) تزيد من تكوين وتراكم لويحات بيتا أميلويد (A–β)، مما يفاقم أعراض مرض الزهايمر (AD) [116،117].

حتى اليوم، لا يوجد علاج نهائي لهذا النوع من الخرف، لذا فإن اكتشاف عوامل علاجية بديلة يُعد محط اهتمام كبير. خلال تطور مرض الزهايمر، تتداخل عوامل عديدة في تفاقم المرض، أبرزها: الإفراط في إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) المُسببة للالتهاب العصبي وموت الخلايا، تراكم لويحات أميلويد-بيتا (A-β) والببتيدات والأوليغوميرات، تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة (Microglial activation)، تلف الميتوكوندريا واختلال وظائف الأوعية الدموية [118]. قد يؤدي اختلال استقلاب الدهون إلى تنشيط عمليات التنكس العصبي. وفي المقابل، أظهرت دراسة لـ لابيار وزملاؤه أن العلاج الغذائي ببكتيريا L. rhamnosus HA-114 استعاد التوازن في استقلاب الدهون، بما في ذلك توازن الطاقة عبر عملية الأكسدة في الميتوكوندريا [119]. وفقًا لدراسات سابقة، أظهرت البروبيوتيك قدرةً ملحوظةً على إبطاء تقدم مرض الزهايمر بسبب خصائصها المضادة للالتهاب والمضادة للأكسدة المثبتة سريريًا، بالإضافة إلى قدرتها على تحسين التدهور الإدراكي، مما يبرز إمكاناتها العلاجية [120،121،122].

أشارت دراسات حديثة إلى أن البروبيوتيك قد يُعيد توازن الميكروبيوم ويُحسِّن أعراض مرض الزهايمر (AD) عبر آليات متعددة. تُعزى معظم هذه الآليات إلى إنتاج مضادات الأكسدة وقدرتها على إلغاء نشاط أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) وتثبيط إنتاج السيتوكينات الالتهابية. يوجد آلية أخرى مُهمة تتمثل في تعزيز الحاجز الظهاري لحماية الجهاز العصبي المعوي (ENS) من المركبات السامة. تعتمد آليات أخرى لحماية الدماغ من الاضطرابات العصبية (مثل الزهايمر) على التفاعل الثنائي الاتجاه بين الميكروبيوم وكل من الجهاز العصبي المركزي (CNS) والجهاز العصبي المعوي (ENS) عبر محور الأمعاء-الدماغ [123]. على سبيل المثال، قد يؤدي اختلال الميكروبيوم لدى كبار السن لحدوث متلازمة الأمعاء المتسربة (Leaky gut)، مما يُحفز سلسلة من العمليات الالتهابية العصبية عبر آلية إشارات من الأسفل إلى الأعلى (Bottom-up signaling)، والتي تُعد عامل خطر رئيسي لتطور الزهايمر [124،125].

تتضمن آلية الإشارات السابقة انتقال الوسائط الالتهابية من الجهاز الهضمي مباشرة إلى الدماغ عبر مسارات مثل الدورة الدموية، والمستقلبات الميكروبية، والعصب المبهم، والجهاز المناعي، والجهاز العصبي المعوي [126]. يُعتبر الجهاز العصبي المعوي (ENS) ثاني أكبر تجمع للخلايا العصبية في الجسم، وهو مسؤول عن وظائف حيوية مثل إفراز المخاط، وتكوين الأوعية الدموية، والحفاظ على استقرار تدفق الدم وحركة الأمعاء. ينظم العصب المبهم تبادل المعلومات بين الدماغ والجهاز الهضمي عبر نواقل عصبية مثل الدوبامين، والسيروتونين، والغلوتامات، وGABA.

يعتقد أن آلية عمل البروبيوتيك في تعديل الاستجابة المناعية في مرض الزهايمر (AD) تشمل تنظيم العمليات الالتهابية الناتجة عن ترسب أميلويد–بيتا (A–β) بالإضافة لتأثيرها على عوامل أخرى مثل البدانة والالتهاب المُصاحب للشيخوخة (Inflammaging). في الوقت نفسه، يمكن للأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (SCFA) التي تنتجها البروبيوتيك – مثل البوتيرات والبروبيونات – أن تحسِّن حالة المرض من خلال تعديل اصطناع النواقل العصبية القادرة على تنظيم الجينات العصبية التغذوية، مثل عامل نمو الأعصاب (NGF) والعامل العصبي المشتق من الدماغ (BDNF). ارتبط التأثير الإيجابي للبوتيرات سابقًا بخصائصها المضادة للالتهاب والمعدلة للمناعة، وهما تأثيران مهمان لكبار السن المعرضين لضعف المناعة المرتبط بالعمر (Immune–senescence) وتطور اضطرابات صحية مختلفة، بما في ذلك الالتهابات [127]. خلال تطور مرض الزهايمر، يلعب مسار الكينورينين الاستقلابي (KP) دورًا في عمليات استقلاب التريبتوفان التي تنظم توافر السيروتونين في الجسم. قد تساهم نواتج استقلاب التريبتوفان في زيادة الإجهاد التأكسدي بالخلايا العصبية، وموت الخلايا، وتعزيز فَسْفَرَة تاو (Tau phosphorylation) وتشكيل التشابكات الليفية العصبية (Neurofibrillary tangles). تؤدي الاختلالات في تنظيم مسارات الكينورينين والسيروتونين إلى حدوث ضرر في الجهاز العصبي المركزي، مما يساهم في حدوث الخرف ومرض الزهايمر ومرض هنتنغتون. ومن المثير للاهتمام أن البروبيوتيك قادرة على تعديل مستويات التريبتوفان والكينورينين، مما يعزز الوظائف الإدراكية [128،129،130]. قد يلعب الخلل في التعبير عن العامل العصبي المشتق من الدماغ (BDNF) في الدم والدماغ دورًا مهمًا كمؤشر حيوي للعمليات التنكسية العصبية، بما في ذلك تطور مرض الزهايمر (AD) [131]. في المقابل، أدى تناول مكملات بروبيوتيك مثل B. bifidum BGN4 و B. longum BORI إلى زيادة ملحوظة في مستويات BDNF المَصلية، مع انخفاض في بكتيريا الأمعاء الضارة (مثل Eubacterium وClostridiales) لدى المرضى كبار السن.

يُعتقد أن ارتفاع مستويات BDNF يعزز وظائف الدماغ. بالإضافة إلى ذلك، يُظهر مرضى الزهايمر ارتفاعًا بمقدار 3 أضعاف في تراكيز عديد السكاريد الشحمي (LPS) في المصل مقارنة بالأشخاص الأصحاء، والتي يمكنها عبور الحاجز الدموي الدماغي عبر التفاعل مع مستقبلات محددة في الجهاز العصبي المركزي (مثل CD14 وTLR4)، مما يُسهِّل تفعيل الاستجابة المناعية الفطرية التي تؤدي إلى الالتهاب العصبي وموت الخلايا [132].

رغم محدودية استخدام البروبيوتيك في الوقاية من أنواع الخرف المختلفة، تشير أدلة متزايدة إلى أن تعديل الميكروبيوم المعوي عبر سلالات بروبيوتيكية محددة قد يكون خيارًا بديلًا لإبطاء أو حتى منع تطور الزهايمر في مراحله المبكرة.

6.1. التأثيرات قبل السريرية:

أشارت دراسات عديدة لوجود فعالية مضاد لمرض الزهايمر للبروبيوتيك في النماذج الحيوانية (فئران) [133،134]. تتوافق هذه النتائج مع دراسة سابقة أظهرت أن بكتيريا L. plantarum قد حسنت أعراض المرض في فئران مصابة بالزهايمر [135]. كشفت الفحوص النسيجية للدماغ أن الفئران التي تلقَّت البروبيوتيك امتلكت خلايا عصبية أكثر صحة مع تراجع العمليات التنكسية بعد 30 يومًا من العلاج، بينما لوحظ تعافٍ ملحوظ بعد 60 يومًا. من ناحية أخرى، أظهرت مجموعة الفئران غير المعالَجة بالبروبيوتيك تراكم لويحات بيتا–أميلويد (β–amyloid) وتشابكات ليفية عصبية في الحُصَين والقشرة الدماغية. بالإضافة إلى ذلك، رفعت L. plantarum مستويات الأستيل كولين في الحُصَين والقشرة الدماغية، مما يشير إلى دورها في تعزيز الاتصال ثنائي الاتجاه وخصائصها المضادة للأكسدة.

استنتج الباحثون أن L. plantarum MTCC 1325 تُظهر نشاطًا مضادًا للزهايمر عبر تحسين السلوك ومهارات التعلُّم (من خلال زيادة النواقل العصبية الكولينية)، وعكس التلف النسيجي مقارنةً بالمجموعة الشاهدة [135]. في دراسة أخرى، أظهرت الفئران التي تلقَّت حقن بروتين Aβ25–35 داخل البطين الدماغي لتحفيز الزهايمر، ثم عولجت ببكتيريا B. breve A1، قدرةً على منع التدهور الإدراكي [136]. أوضح الباحثون أن المكملات اليومية من B. breve A1 قللت من ضعف سلوك التناوب (Alternation behavior) بمستوى مماثل لعقار دونيبيزيل (مثبط الكولين استيراز).

كما أشارت الدراسات إلى أن البروبيوتيك قد يعدل الاستجابة المناعية عبر تقليل سُمية أميلويد–بيتا (A–β)، من خلال زيادة تركيز (SCFA) بعد الحقن بـ Aβ25–35 [136]. افترض الباحثون أن التأثير الوقائي لـ B. breve A1 يعود على الأرجح إلى تعزيز إنتاج SCFA.

أظهرت دراسة حديثة أجراها بونفيلي وزملاؤه فعالية تركيبة البروبيوتيك الحية SLAB51 (المحتوية على S. thermophilus، B. longum، B. breve، B. infantis، L. acidophilus، L. plantarum، L. paracasei، L. delbrueckii subsp. bulgaricus، وL. brevis) في مكافحة الأكسدة المرتبطة بمرض الزهايمر (AD). استخدم الباحثون فئرانًا مُعدلة وراثيًا لمحاكاة مرضى الزهايمر. أولًا، أدى العلاج بمزيج البروبيوتيك إلى زيادة ملحوظة في تعبير ونشاط إنزيم سيرتوين-1 (SIRT-1) في أدمغة الفئران، وهو إنزيم مرتبط بتأثيرات مضادة للأكسدة وواقية للأعصاب، قادر على تنظيم التعبير عن العوامل المؤكسدة مثل CAT، SOD، PRDX-3، وPRDX-5. وأيضاً كان العلاج السابق قادر على تثبيط عمليات الموت الخلوي من خلال تعديل p53. كما يقلّل العلاج بالبروبيوتيك من السيتوكينات المحفزة للالتهاب (مثل IL1-α، IL1-β، IL-2، IL-12، IFN-γ، وTNF-α) مقارنة بالمجموعة الشاهدة [134]. استنتجت الدراسة أن SLAB51 يملك قدرة على حماية الدماغ من الأكسدة والحفاظ على التوازن التأكسدي مع تحسين أعراض مرض الزهايمر. من الجدير بالذكر أن SLAB51 أظهر أيضًا قدرة على تأخير تطور مرض باركنسون في النماذج الحيوانية عبر حماية الخلايا العصبية الدوبامينية وتقليل الالتهاب العصبي والإجهاد التأكسدي [137].

في دراسة سابقة، أظهرت تركيبة SLAB51 القدرة على إصلاح المسارات العصبية التالفة مثل نظام اليوبيكويتين-بروتيازوم والالتهام الذاتي في الفئران [134]. بالإضافة إلى ذلك، عزز العلاج وفرة بكتيريا Bifidobacterium spp.، بينما قلل من وفرة Campylobacterales. أدى علاج الفئران بـ SLAB51 إلى تعزيز مستويات الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (SCFA) مثل البروبيونيك والأسيتيك والبوتيرات، مع تقليل تراكم Aβ1-42 بشكل ملحوظ [134].

في دراسة أخرى، أفاد باحثون أن مكملات البروبيوتيك (L. acidophilus، B. bifidum، وB. longum) خفضت مستويات المالون دي الدهيد (MDA)، وحسَّنت القدرة المضادة للأكسدة، في الحُصَين لدى فئران وايسار التي تعاني من تراكم ال β-amyloid مقارنة بالمجموعات الشاهدة. مع تحسين مؤشرات الإجهاد التأكسدي وتقليل تراكم اللويحات [138].

6.2. التأثيرات السريرية:

حتى الآن، لا يزال هناك قصور في الدراسات السريرية التي تبحث في دور البروبيوتيك وقدرتها على إبطاء تطور مرض الزهايمر (AD) لدى البشر. مع ذلك، سنستعرض في هذا القسم أحدث التدخلات العلاجية الحالية باستخدام مكملات البروبيوتيك التي تهدف إلى مواجهة تقدم المرض لدى المرضى كبار السن (الجدول 5).

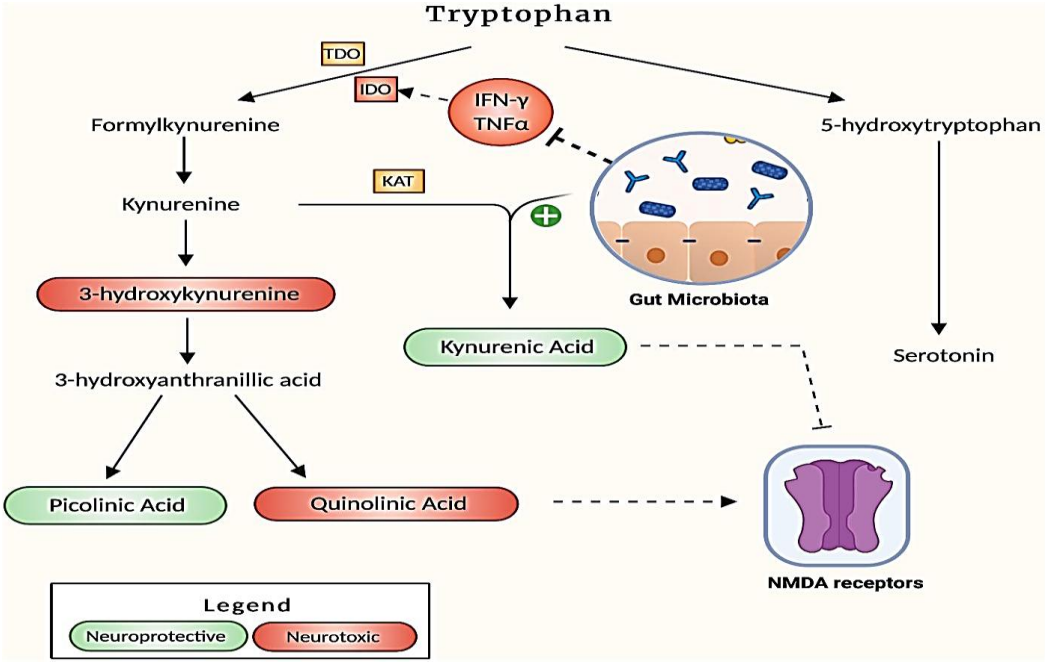
الجدول (5): البروبيوتيك التي تملك نشاط مضاد لمرض الزهايمر.

البروبيوتيك	المرض	التركيز	الفائدة
B. breve A1	المرضى الذين يعانون من ضعف إدراكي خفيف	2.0 × 10^{10} CFU	الحفاظ على الوظيفة الإدراكية بشكل كبير وتحسين درجات POMS2 وGSRS [139]
L. acidophilus, L. casei, B. bifidum, and *L. fermentum*	مرض الزهايمر	2 × 10^{9} CFU	زيادة MMSE وانخفاض كبير في مستويات MDA و hs-CRP [140]
L. casei W56, *L. lactis* W19, *L. acidophilus*, W22, *B. lactis* W52, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *B. lactis* W51, *B. bifidum* W23, and *L. salivarius* W24		Not specified	تأثير تركيب بكتيريا الأمعاء واستقلاب التربتوفان في المصل
B. bifidum, *B. longum*, and selenium		2 × 10^{9} CFU + 200 µg	تحسين عملية الاستقلاب وتحسين الوظائف الإدراكية وزيادة TAC و GSH بشكل كبير وتنظيم TNF-α و PPAR-γ وLDLR [141]
Acetobacter aceti, *L. delbrueckii*, *L. fermentum*, *L. fructivorans*, *E. faecium*, *L. kefiranofaciens*		7.5 × 10^{7} CFU	تحفز التأثيرات الواقية من الخلل الإدراكي، والالتهابات الجهازية، والإجهاد التأكسدي، وتلف الخلايا، وما إلى ذلك. [142]
B. longum, *L. acidophilus*, and *E. faecalis*	المرضى كبار السن المُقرر لهم إجراء جراحة عظام/قولون ومستقيم	<1.0 × 10^{7} CFU	منع حدوث ضعف الإدراك بعد الجراحة [143]

أظهرت نتائج تحليل تلوي (meta-analysis) حديث أن تناول مكملات بروبيوتيك كافية على مدى فترة طويلة قد يُحسِّن الوظائف الإدراكية [144]. في هذا السياق، أدى تناول 200 ملليلتر/يوم من الحليب المُدعَّم بالبروبيوتيك (L. acidophilus، L. casei، B. bifidum، وL. fermentum) بتركيز 2×10^9 (CFU) لمدة 12 أسبوعًا إلى تحسن ملحوظ في نتائج اختبار الحالة العقلية المصغر (MMSE) – وهو مقياس لتقييم الوظائف الإدراكية لدى البشر – لدى مرضى الزهايمر (AD) [140]. بالإضافة إلى ذلك، انخفضت مستويات مالون دي الدهيد في البلازما (MDA) وبروتين سي التفاعلي عالي الحساسية (hs-CRP) بشكل كبير مقارنةً بمرضى AD الذين لم يتلقوا البروبيوتيك. وبشكل مشابه، في دراسة أخرى، أدى تناول كبسولات B. breve بتركيز 2.0×10^{10} CFU إلى تحسين نتائج اختبار MMSE بشكل ملحوظ لدى مرضى AD بعد 24 أسبوعًا من العلاج [139].

أُعلِن حديثًا أن تركيبة بروبيوتيك مائية تحتوي على سلالات L. casei W56، L. lactis W19، L. acidophilus W22، B. lactis W52، L. paracasei W20، L. plantarum W62، (المُسماة Omnibiotic Stress Repair) رفعت بشكل ملحوظ مستويات الكينورينين المَصلية، وأثرت على استقلاب التريبتوفان المَصلي وساعدت في توازن المناعة لدى مرضى الزهايمر (AD) [145]. في الوقت نفسه، أشار ليبلهاوبر وزملاؤه إلى أن الزيادة الكبيرة في مستويات الكينورينين المَصلية قد تُعزى إلى تنشيط البالعات الكبيرة (Macrophage activation) [145]. أظهرت نتائجهم أن هذا المزيج البروبيوتيكي أثر إيجابيًا على تركيب الميكروبيوم المعوي، مما أدى إلى انخفاض التعبير عن الزونولين (Zonulin) في البراز وزيادة وفرة بكتيريا Faecalibacterium prausnitzii لدى مرضى AD مقارنةً بالقيم الأساسية. يُعد ارتفاع تعبير الزونولين مؤشرًا حيويًا للالتهاب يدل على ضعف وظيفة الحاجز المعوي ("الأمعاء المتسربة")، ويميل إلى الزيادة بسرعة لدى المرضى كبار السن. في دراسة أخرى لاحظ رودزكي وزملاؤه أن المرضى كبار السن المصابين باضطرابات اكتئابية شديدة والذين تلقوا كبسولات L. plantarum 299v شهدوا انخفاضًا في تراكيز الكينورينين [146]. كما رفع العلاج نسبة 3-هيدروكسي كينورينين ، مما أدى لتعزيز الوظائف الإدراكية مقارنةً بالمجموعة الشاهدة. وفقًا للنتائج الحديثة التي توصل إليها "تون" وزملاؤه، أظهرت تركيبة حليب مُخمَّر (تحتوي على البروبيوتيك: Acetobacter aceti، Acetobacter spp.، L. delbrueckii، L. fermentum، L. fructivorans، E. faecium، Leuconostoc spp.، L. kefiranofaciens)

بالإضافة إلى خمائر Candida famata و Candida kruse قدرة على تعزيز المناعة لدى المرضى كبار السن المصابين بمرض الزهايمر (AD) من خلال تحفيز إصلاح الخلل الإدراكي، وتحسين الحالة الإدراكية العامة، والذاكرة، والقدرات البصرية–المكانية، والمهارات التنفيذية واللغوية والبنائية [142]. بالإضافة إلى ذلك، لوحظ تراجع الالتهاب الجهازي والإجهاد التأكسدي، بما في ذلك تلف خلايا الدم. وقد أدى العلاج بالبروبيوتيك لمدة 90 يومًا إلى خفض السيتوكينات الالتهابية المرتبطة بمسار الأمراض التنكسية العصبية (مثل TNF–α، و IL–8، و IL–12–p70)، وأيضاً انخفضت مستويات نواتج أكسدة البروتين (AOPP)، وهي مؤشرات للإجهاد التأكسدي، بينما ارتفعت مستويات أكسيد النيتريك بشكل كبير بنهاية العلاج. كما انخفضت المؤشرات الدالة على خلل وظيفة الميتوكوندريا بشكل لافت كما لوحظ ارتفاع التعبير عن البروتين المُنظِم لموت الخلايا المبرمج ودورة الخلية (p53)، بينما انخفض تضرر الحمض النووي ومُستقبِل البوليميراز المتعلق بموت الخلية (PARP–1) بنسبة ذات دلالة إحصائية. وقد خلصت دراستهم إلى أن هذا العلاج المساعد قد يُقلل من الالتهاب الجهازي، وتلف خلايا الدم، والإجهاد التأكسدي، ويُعدِّل العجز الإدراكي المرتبط بتقدُّم مرض الزهايمر [142].



الشكل (6): تأثير ميكروبات الأمعاء على مسار الكينورينين.

7. الميكروبيوم وحب الشباب

تبلغ مساحة سطح البشرة، مع الغدد العرقية والدهنية، حوالي 25 مترًا مربعًا، مما يجعل الجلد أحد أكبر الأسطح الظهارية التي تتفاعل مع الكائنات الحية الدقيقة. يُعد الجلد حاجزًا ضد البيئة الخارجية، ويتفاعل معها باستمرار [147]. يُقدر أن هناك حوالي 1012 بكتيريا على الجلد، مقارنة بـ 1014 بكتيريا في الأمعاء [148،149]. خلال السنوات الأخيرة، تم دراسة التأثيرات المناعية لميكروبات الأمعاء على الأعضاء البعيدة. على وجه التحديد، لوحظت درجات مختلفة من تأثير ميكروبات الأمعاء على محور الأمعاء والدماغ، والأمعاء والرئة، والأمعاء والكبد [150]، والأمعاء والجلد [151،152].

فيما يتعلق بمحور الأمعاء والجلد، تعمل ميكروبات الأمعاء بشكل أساسي على تعديل وظيفة وتكوين الجهاز المناعي الفطري والمكتسب، والعكس صحيح [153]. تفسر هذه الحقيقة سبب وجود أمراض معوية مصاحبة لبعض الأمراض الجلدية [154]، وتشير إلى وجود صلة بين وجود خلل في التوازن المعوي واختلال توازن الجلد، حيث أن ميكروبات الأمعاء تساهم في حدوث العديد من أمراض الجلد الالتهابية [155].

أظهرت العديد من الدراسات وجود علاقة بين ميكروبات الأمعاء وصحة الجلد، وهذه العلاقة ناجمة عن تعديل الجهاز المناعي [156]. يحدث هذا التعديل المناعي بشكل أساسي بسبب ميكروبات الأمعاء، لكن ميكروبات الجلد مهمة أيضًا في الحفاظ على التوازن المناعي للجلد، لأنها غنية أيضًا بالخلايا المناعية وتستعمرها البكتيريا بكثافة [157]. أظهرت العديد من الدراسات أن فرط نمو مسببات الأمراض في الجلد هو نتيجة شائعة في العديد من أمراض الجلد، على الرغم من أنه من غير المعروف ما إذا كان هذا العامل سببًا أو نتيجة لمثل هذه الأمراض.

7.1. استخدام البروبيوتيك موضعياً لعلاج حب الشباب:

يعتمد عمل البروبيوتيك على ارتباطها بسطح البشرة، وتثبيط مسببات الأمراض، وإنتاج مواد مضادة للميكروبات، وتحسين الخصائص المناعية. تحول الخصائص المعدلة المناعية مستحضرات التجميل التي تحتوي على البروبيوتيك إلى مستحضر يمكن استخدامه في حالة الأمراض الجلدية.

حالياً بدأ استخدام البروبيوتيك كمكون في منتجات النظافة الشخصية، وشامبو الشعر، والكريمات، ومعجون الأسنان. تشمل السلالات الأكثر شيوعًا التي تحتوي عليها مستحضرات التجميل التي تحتوي على البروبيوتيك Bacillus sabtilis وLactobacillus acidophilus وLactobacillus casei وLactoccocuslactis وLactobacillus plantarum.

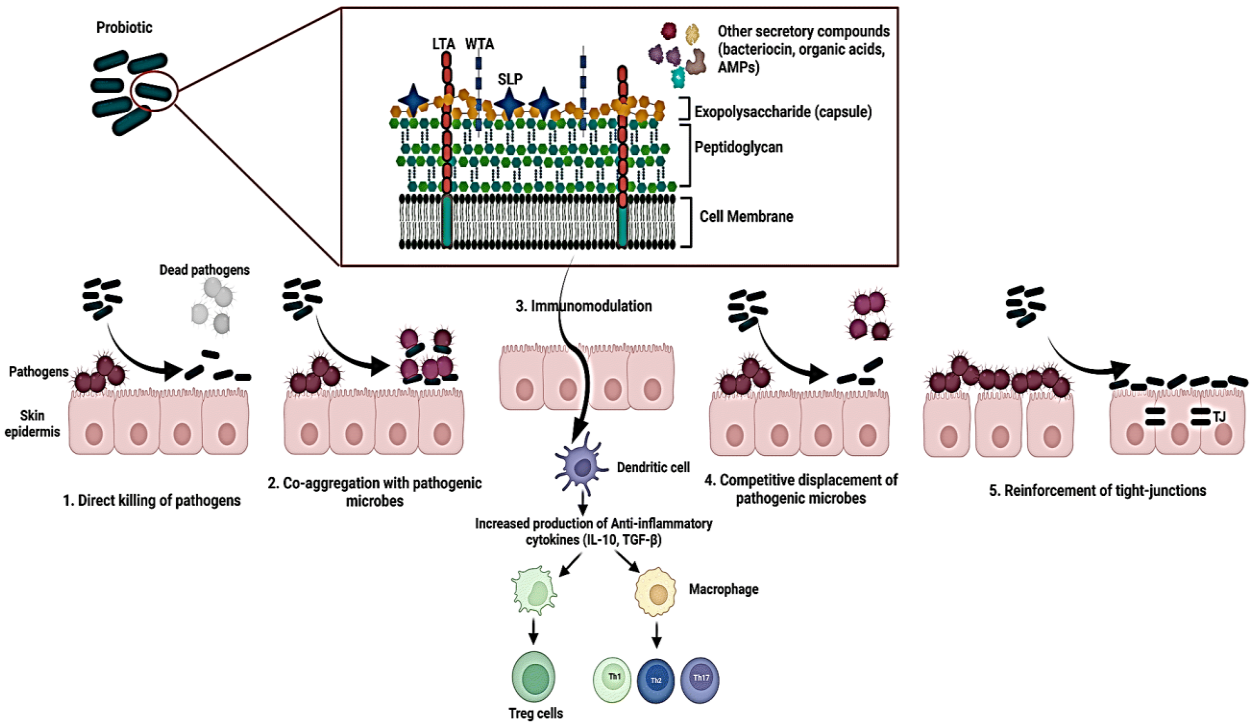
تؤدي البروبيوتيك إلى ترطيب الجلد، وتحفيز عمليات الإصلاح في البشرة. تتمثل فوائد استخدامها فيما يلي: القضاء على عدد من مسببات الأمراض أو تقليلها، وتقليل إنتاج المستقلبات السامة، وزيادة إنتاج الأجسام المضادة، واستعادة توازن الجهاز المناعي، وتنظيم تخليق السيتوكينات [158]. عندما يتعلق الأمر باستخدام البروبيوتيك في التجميل والأمراض الجلدية، فقد تم استخدامها لعلاج البشرة المصابة بالتهاب الجلد التأتبي، والبشرة المعرضة لحب الشباب، والجلد المصاب بالإكزيما، والصدفية. حب الشباب هو مرض يتجلى في ظهور طفح جلدي متبقع. أظهرت دراسة أجراها دي مارزيو وزملاؤه أن التطبيق الخارجي لـ Streptococcus thermophilus على الجلد لمدة 7 أيام زاد من إنتاج السيراميد [159]. وجد باحثون آخرون أن هذه الدراسات كانت مفيدة في علاج حب الشباب، حيث تظهر السيراميدات نشاطًا مضادًا للميكروبات ومضادًا للالتهابات ضد [160].

اختبر كانج وزملاؤه تأثير مستحضر حاوي على E. faecalis لعلاج حب الشباب الخفيف إلى المتوسط. أظهرت الدراسة انخفاضًا في الحطاطات والبثور بين المرضى، وأظهرت أنه يمكن يكون البروبيوتيك علاجًا بديلاً للمضادات الحيوية التقليدية. يمكن أن تعمل البروبيوتيك الموضعية كدرع واقي، مما يمنع استعمار وتكاثر مسببات الأمراض الأخرى [161،162]. تمت إضافة البروبيوتيك إلى منتجات العناية اليومية. دورها الرئيسي هو الحماية من مسببات الأمراض الضارة وتقليل الالتهاب [163]. تحتوي منتجات التجميل مثل الأمصال والمراهم والكريمات وبلسم الجسم وهلام الجسم والشامبو على أجزاء من جدران الخلايا والبكتيريا غير الحية. يعزز استخدام مثل هذه المنتجات تجديد الجلد التالف تحمي البروبيوتيك أيضًا جلد اليدين وطبقة الظفر، ولها تأثير مضاد للحكة. يؤدي استخدام البكتيريا مثل Streptococcus salivarium spp. و S. thermophilus S244 في مستحضرات التجميل إلى إنتاج إنزيمات تعمل على ترطيب الجلد، وبالتالي تقليل جفاف الجلد وإبطاء عمليات الشيخوخة [164].

قام يونج وزملاؤه بدراسة مجموعة من النساء اللاتي يتناولن المضاد الحيوي مينوسيكلين. وتأكدوا ما إذا كانت مكملات البروبيوتيك ستقلل من الآثار الجانبية وإذا كان سيكون هناك تأثير تآزري عند استخدام هذين المنتجين. تم تقسيم المشاركات إلى 3 مجموعات: تلقت المجموعة الأولى البروبيوتيك، وتلقت المجموعة الثانية مضادًا حيويًا، وتلقت المجموعة الثالثة مضادًا حيويًا وبروبيوتيك.

بعد الانتهاء من البحث، استنتج العلماء أنه يمكن اعتبار البروبيوتيك خيارًا علاجيًا أو مساعدًا في علاج حب الشباب. كان هناك تأثير تآزري مضاد للالتهابات، في حين قللت البروبيوتيك من ظهور الآثار الجانبية الناتجة عن استخدام العلاج بالمضادات الحيوية [165]. في عام 2010، تم تقييم قدرة مستخلصات غلوكومانان والبروبيوتيك (L. casei، L. plantarum، L. gasseri، L. lactis) على تثبيط بكتيريا حب الشباب. أظهرت الدراسات أن جميع السلالات المختبرة ومستخلصات الغلوكومانان تمنع بشكل كبير نمو البكتيريا. أجرى كانج وزملاؤه دراسة تم فيها دراسة دور E. faecalis SL-5 في تقليل بكتيريا حب الشباب. وخلصت الدراسة إلى أن هذا البروبيوتيك كان قادرًا على تقليل الالتهاب. اقترح الباحثون أن E. faecalis يمكن أن يكون خيارًا بديلاً في علاج حب الشباب في المستقبل. في دراسة أخرى استمرت لمدة شهرين، استخدم المرضى كريم أساس على الجانب الأيسر من وجوههم، وكريم أساس يحتوي على L. plantarum-GMNL6 مقتول بالحرارة (1 × 109 خلية / غرام من الكريم) على الجانب الأيمن. تم فحص صحة الجلد، وأجريت اختبارات الترطيب ولون الجلد، تم فحص مستوى ترطيب الجلد قبل وبعد الدراسة.

بعد الانتهاء من البحث، عزز iL. plantarum-GMNL6 تخليق الكولاجين و زاد التعبير الجيني عن السيرين ترانسفيراز. كما قلل من تخليق الميلانين، والغشاء الحيوي للمكورات العنقودية الذهبية، وقلل من انتشار بكتيريا حب الشباب. قام إسبينوزا-مونجي وزملاؤهم باستخدام البروبيوتيك، في هذه الدراسة تم الإعطاء الفموي والتطبيق الموضعي لسلالات UCO-SMC3، مما أدى إلى تعديل إيجابي للاستجابة الالتهابية. قلل الكريم المطبق على المتطوعين المصابين بحب الشباب من الطفح الجلدي [166].



الشكل (7): آلية عمل البروبيوتيك في الحفاظ على صحة الجلد.

8. استخدام البروبيوتيك في علاج متلازمة القولون العصبي:

كشفت الأبحاث ماقبل السريرية والسريرية في السنوات الأخيرة عن عدة آليات تؤثر من خلالها البروبيوتيك بشكل إيجابي على العمليات الفيزيولوجية المرضية المرتبطة بمتلازمة القولون العصبي (IBS). يلخص الجدول 1 السلالات البكتيرية الشائعة الاستخدام في تركيبات البروبيوتيك. تلعب البروبيوتيك دورًا أساسيًّا في تخفيف أعراض القولون العصبي مثل الغازات، والانزعاج البطني، والانتفاخ. حيث تؤثر على تركيب الميكروبيوم، وتعزز الحركة المعوية، وتقلل الحساسية الحشوية، وتنظم الوظيفة المناعية والنشاط الاستقلابي، مما يساهم إيجابيًّا في تنظيم محور الميكروبيوم–الأمعاء–الدماغ والحالات النفسية المرتبطة به. تُلخص الجدول 1 الفوائد الرئيسية التي أبلغت عنها الأدبيات العلمية.

الجدول (6): السلالات البكتيرية المستخدمة عادة في تركيبات البروبيوتيك وآثارها المفيدة في متلازمة القولون العصبي.

الدراسات	البروبيوتيك	التأثير
[167]	*Bifidobacterium animalis subsp. lactis, BB-12*	استعادة تكوين لبميكروبيوم
[168]	*Lactobacillus acidophilus* *Lactobacillus casei*	
[169]	*Lactobacillus paracasei D3-5, Lactobacillus rhamnosus D4-4, Lactobacillus plantarum D6-2, Lactobacillus rhamnosus D7-5 and Lactobacillus plantarum D13-4, Enterococcus raffinosus D24-1, Enterococcus INBio D24-2, Enterococcus avium D25-1, Enterococcus avium D25-2 and Enterococcus avium D26-1*	
[170]	*Bifidobacterium lactis HN019*	تعزيز الحركة المعوية
[171]	*Bifidobacterium lactis DN-173 010*	
[172]	*Bacillus subtilis* *Enterococcus faecium* *Enterococcus faecalis*	
[173]	*Lactobacillus rhamnosus GG* *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*	
[174]	*Bacillus subtilis* *Streptococcus faecium*	
[175]	*Lactobacillus coryniformis CECT5711* *Lactobacillus gasseri CECT5714*	
[176]	*Bacillus coagulans Unique IS2*	
[177]	*Bifidobacterium infantis 35624*	تقليل فرط الحساسية الحشوية
[178]	*Bifidobacterium animalis subsp. lactis, Streptococcus thermophiles* *, Lactobacillus bulgaricus, and Lactococcus lactis subsp. lactis*	
[179]	*Bifidobacterium animalis subsp. lactis CNCM I-2494*	
[180]	*Lactococcus lactis*	

الدراسات	البروبيوتيك	التأثير
[181]	*Lactobacillus acidophilus NCFM™* *Lactobacillus salivarius Ls-33* *Bifidobacterium infantis 35624* *Escherichia coli Nissle 1917* *Saccharomyces boulardii* *VSL#3: Lactobacillus acidophilus,* *Lactobacillus plantarum* *, Lactobacillus casei, Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum,* *Bifidobacterium infantis and* *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*	تعديل الاستجابات الالتهابية والمناعية

8.1. تأثير البروبيوتيك في استعادة تركيب الميكروبيوم:

في حالة غياب الميكروبيوم المعوي، يظل الجهاز المناعي للأمعاء غير مكتمل النمو، مما يؤدي إلى انخفاض أعداد الخلايا التائية التنظيمية الوظيفية (CD4+ CD25+ T cells)، وبالتالي ضعف القدرة على الدفاع ضد الكائنات الممرضة [182]. بالإضافة لذلك، يعتمد التوازن بين الخلايا التائية المُنتجة للإنترلوكين-17 (IL-17) المحفزة للالتهاب والخلايا التائية التنظيمية (Foxp3+ T cells) في الأمعاء على إشارات من البكتيريا المعوية، وتتأثر هذه الإشارات بتركيبة الميكروبيوم [183].

يمكن للبروبيوتيك المساعدة في إعادة توازن والحفاظ على تركيبة الميكروبيوم المعوي، مما يؤدي إلى تحسين أو منع التهابات الأمعاء والأمراض المعوية الأخرى [184]. أظهرت الدراسات أن زيادة مستويات Lactobacilli و Bifidobacteria عبر تناول البروبيوتيك يساعد في تكوين بيئة معوية غير ملائمة للميكروبات الممرضة [58]. على وجه التحديد، تساهم Lactobacilli – عبر إنتاج حمض اللاكتيك – في خلق بيئة حمضية تثبط نمو البكتيريا الضارة. كما تتنافس مع الممرضات على مواقع الالتصاق والمواد المغذية، مما يعيق نمو ميكروبات مثل Clostridium، و Escherichia coli، و Salmonella، و Shigella، و Pseudomonas. بالإضافة إلى ذلك، ثبت أن Lactobacilli وغيرها من البروبيوتيك تعزز إفراز الميوسين وتنظم تكوين بروتينات (tight junction proteins)، مما يمنع دخول السموم والممرضات والتصاقها [185].

8.2. تأثير البروبيوتيك في تعزيز الحركية المعوية:

أظهرت العديد من الدراسات تحسنًا في حركة الأمعاء لدى المرضى المصابين بالإمساك. أدى استخدام سلالات Bifidobacterium lactis HN019 و Bifidobacterium lactis DN-173 010 إلى تقليل وقت عبور الطعام في الأمعاء لدى البالغين المصابين بالإمساك المزمن [170,171]. كشفت الدراسات المخبرية والسريرية أن Bifidobacterium lactis HN019 خفض وقت العبور المعوي في حالات الإمساك الوظيفي عبر تنظيم محور الأمعاء-الدماغ، من خلال مسار إشارات السيروتونين. وبالتالي، تُعد هذه السلالة بروبيوتيكًا قادرًا على تحسين الاضطرابات المرتبطة بخلل الحركية المعوية [170]. كما قللت منتجات الألبان المُخمرة بـ Bifidobacterium lactis من الانتفاخ البطني ووقت العبور المعوي لدى مرضى متلازمة القولون العصبي مع الإمساك (IBS-C) [171].

أظهر الاستهلاك اليومي لـBifidobacterium lactis انخفاضًا في حدوث الاضطرابات الوظيفية لدى المرضى ذوي الحركة المعوية غير الطبيعية والمصابين بالغازات. أما الجمع بين Bacillus subtilis و Streptococcus faecium فقد خفف الأعراض لدى مرضى متلازمة القولون العصبي غير المترافقة مع الإسهال [64]. كما أدى مزيج من البروبيوتيك يشمل Lactobacillus acidophilus و Lactobacillus plantarum و Lactobacillus rhamnosus و Bifidobacterium breve و Bifidobacterium lactis و Bifidobacterium longum و Streptococcus thermophilus إلى تحسين أعراض مرضى متلازمة القولون العصبي المترافقة مع الإسهال (IBS-D)، دون ظهور آثار جانبية ملحوظة [186].

خلص تحليل تلوي لتجارب معشاة محكمة إلى أن تناول Bifidobacterium lactis يقلل وقت العبور المعوي لدى مرضى الإمساك المزمن [187,188]. وفي تحليل تلوي عام 2022 قام به تشانغ وزملاؤه، شمل 43 تجربة سريرية شملت 5.531 مريضًا بمتلازمة القولون العصبي، اقترح أن Bifidobacterium coagulans فعّال جدًا كعامل علاجي لمرضى IBS-D، حيث عزز الأعراض وحسّن من نوعية الحياة [176]. حددت هذه الدراسة Bifidobacterium coagulans كأكثر البروبيوتيك فعالية في تحسين الألم البطني والإجهاد، مع الحفاظ على فعالية كبيرة مقارنة بتركيبات بروبيوتيكية أخرى.

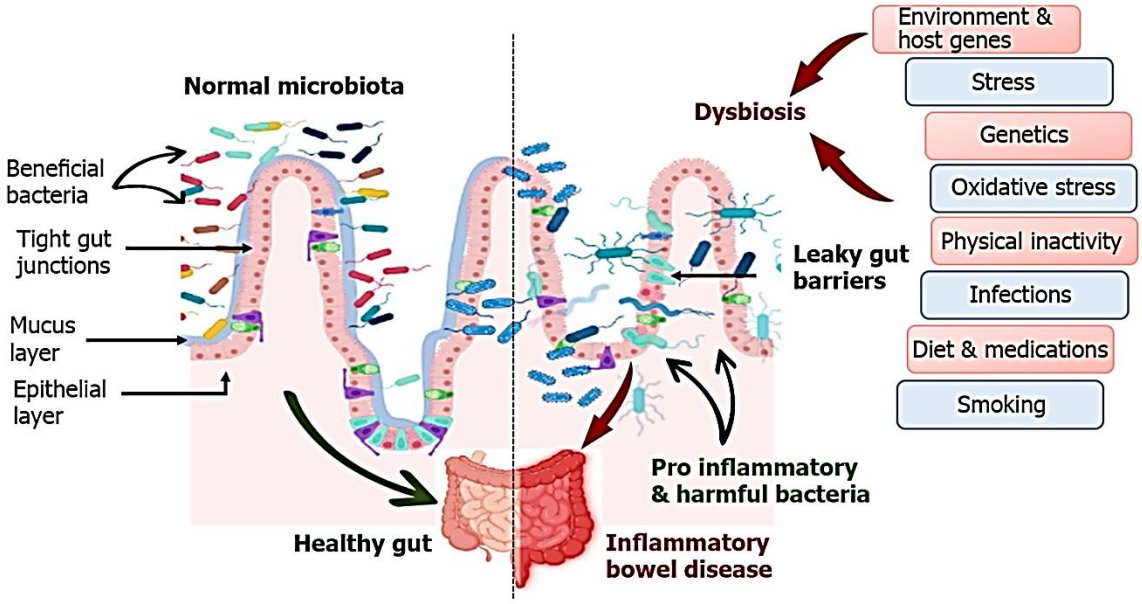
8.3. البروبيوتيك والحساسية الحشوية:

أظهرت دراسات مختلفة على نماذج حيوانية أن البروبيوتيك يبدي تأثيرًا مسكنًا مباشرًا على النهايات العصبية الحسية في الأمعاء [177]. وتدعم تجارب أخرى النظرية القائلة بأن البروبيوتيك ينظم أيضًا التوازن بين المنبهات الألمية ومضادات الألم على مستوى الجهاز العصبي المركزي. في هذا الصدد، تبين أن إعطاء سلالة Bifidobacterium Lactis CNCM I-2494 قادر على تقليل الحساسية الحشوية الناتجة عن الإجهاد من خلال استعادة وظيفة الحاجز المعوي [179]. ارتبط تناول منتجات الألبان المحتوية على Bifidobacterium animalis subsp. Lactis وLactobacillus bulgaricus وLactococcus lactis وStreptococcus thermophilus لدى الأشخاص الأصحاء بتغييرات كبيرة في المراكز العصبية القشرية كما لوحظ في دراسات التصوير بالرنين المغناطيسي. وهذا يشير إلى وجود صلة بين البروبيوتيك ونشاط مراكز الألم في الدماغ [189].

8.4. البروبيوتيك وتنظيم الاستجابات الالتهابية والمناعية:

تشير العلاقة بين متلازمة القولون العصبي (IBS) والاستجابات الالتهابية والمناعية للغشاء المخاطي المعوي بشكل غير مباشر إلى ظهور أعراض المتلازمة بعد عدوى معوية بكتيرية أو فيروسية (تُعرف بـ IBS-PI). أظهرت الأبحاث الحديثة أن متلازمة القولون العصبي ترتبط بتغيرات في الاستجابة المناعية الموضعية والجهازية [190,191]. يُعد زيادة نفاذية الغشاء المخاطي المعوي علامة على الالتهاب الموضعي.

تتمثل الاستجابة المناعية الموضعية من خلال تراكم الخلايا البدينة والبلاعم والخلايا التغصنية تحت الظهارة، والتي تعمل كخلايا مقدمة للمستضدات. أما الاستجابة المناعية الجهازية فتَظهَر على شكل ارتفاع مستويات بعض السيتوكينات: مثل إنترلوكين-1 بيتا (IL-1β)، وإنترلوكين-6 (IL-6)، وإنترلوكين-8 (IL-8)، وإنترلوكين-12 (IL-12)، وعامل نخر الورم ألفا (TNFα) [192].



DOI: 10.3748/wjg.v29.i14.2078 **Copyright** ©The Author(s) 2023.

الشكل (8): مقارنة بين الميكروبيوم الطبيعي واختلال التوازن البكتيري.

الحالات السريرية:

الحالة السريرية الأولى:

معلومات المريض:

- العمر: 45 سنة
- الجنس: ذكر
- التشخيص: متلازمة القولون العصبي المختلط(IBS-M) .

الأعراض:

- آلام بطنية شديدة
- إسهال 3-4 مرات يوميًا متبوعًا بإمساك لمدة 2-3 أيام.
- انتفاخ وتطبل مستمر في البطن.
- مقاومة العلاجات التقليدية (مضادات التشنج، الملينات).

الخطة العلاجية:

العلاجات الدوائية الأساسية:

- لیناکلوتید 290 میکروغرام
- ريفاكسيمين 550 ملغ 3 مرات يوميًا لمدة 14 يومًا (له تأثير مضاد للبكتيريا المعوية الزائدة).
- ديسيكلومين 20 ملغ عند الحاجة (لتخفيف التشنجات).

البروبيوتيك (كعلاج مكمل):

- السلالات.Bifidobacterium longum 35624 + Lactobacillus plantarum 299v :
- الجرعة: كبسولة واحدة يوميًا (10 مليار CFU) لمدة 12 أسبوعًا.

نتائج العلاج بعد 12 أسبوعًا:

- ❖ تحسن الأعراض السريرية
- ❖ انخفاض ملحوظ في آلام البطن
- ❖ انتظام حركة الأمعاء
- ❖ تقليل استخدام ديسيكلومين بنسبة 80.% (يعزى بشكل أساسي لاستخدام البروبيوتيك)

تحليل البراز

زيادة في Bifidobacterium (+40%) و Lactobacillus (+25%) (المفيدة لصحة القولون)

انخفاض في Proteobacteria (−30%) وهي مرتبطة بالتهاب القولون وزيادة أعراض متلازمة القولون العصبي.

الحالة السريرية الثانية:

معلومات المريض:

- ❖ العمر: 6 سنوات
- ❖ الجنس: ذكر
- ❖ التشخيص: إكزيما جلدية شديدة وحساسية تنفسية تجاه الغبار.

التاريخ الطبي:

- ❖ ولادة قيصرية، واستخدام مضادات حيوية متكررة في السنوات الأولى.
- ❖ عدم تحسن الأعراض بالعلاجات التقليدية (مضادات الهيستامين، والكريمات الستيروئيدية).

الأعراض الرئيسية:

- ❖ طفح جلدي وحكة مستمرة في الوجه والمفاصل.
- ❖ عطاس متكرر واحتقان أنفي ليلي.
- ❖ تاريخ من نوبات ربو خفيفة مرتبطة بالحساسية.

الخطة العلاجية:

العلاجات الدوائية الأساسية:

- ❖ مضادات الهيستامين الفموية (لوراتادين 5 ملغ يوميًا).
- ❖ كريمات كورتيكوستيروئيد موضعية للسيطرة على الالتهاب الجلدي.
- ❖ موسعات الشعب الهوائية (فينتولين) عند الحاجة لنوبات الربو.

البروبيوتيك (كعلاج مساعد):

- ❖ السلالة: Lactobacillus rhamnosus GG (LGG).
- ❖ الجرعة: 5 مليار CFU (على شكل قطرات فموية) لمدة 12 أسبوعًا.

النتائج بعد 12 أسبوعًا:

- ❖ انخفاض شدة الطفح الجلدي بنسبة 50 %
- ❖ تقليل استخدام الكريمات الستيرويدية إلى مرتين أسبوعيًا (الاستخدام السابق كان بشكل يومي).
- ❖ انخفاض وتيرة نوبات الربو من 3 مرات شهريًا إلى مرة واحدة.

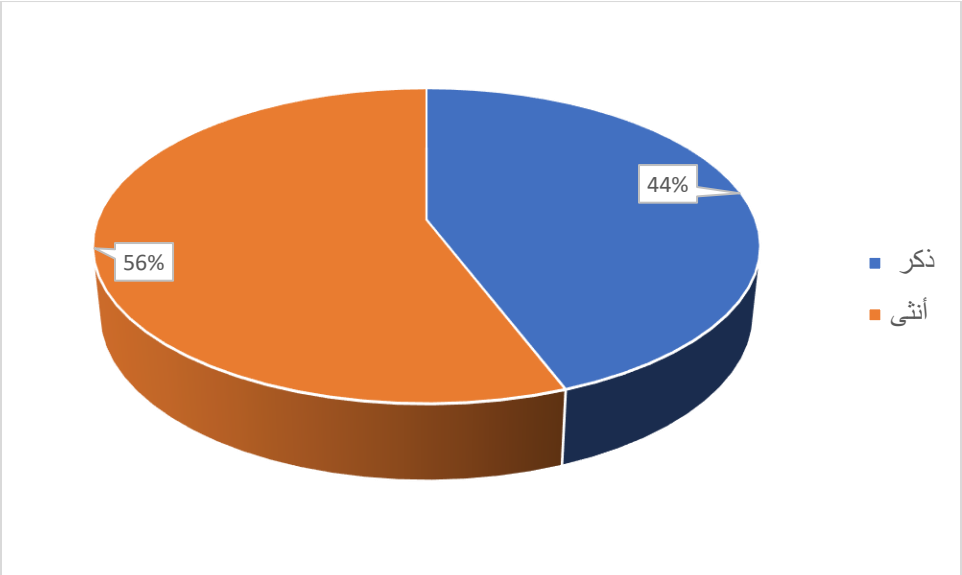
تحليل الميكروبيوم المعوي:

- ❖ زيادة في وفرة(+25%) Bifidobacterium ، المعروفة بدورها في تثبيط الاستجابة الالتهابية.
- ❖ انخفاض في البكتيريا المسببة للالتهاب (مثل Clostridium).

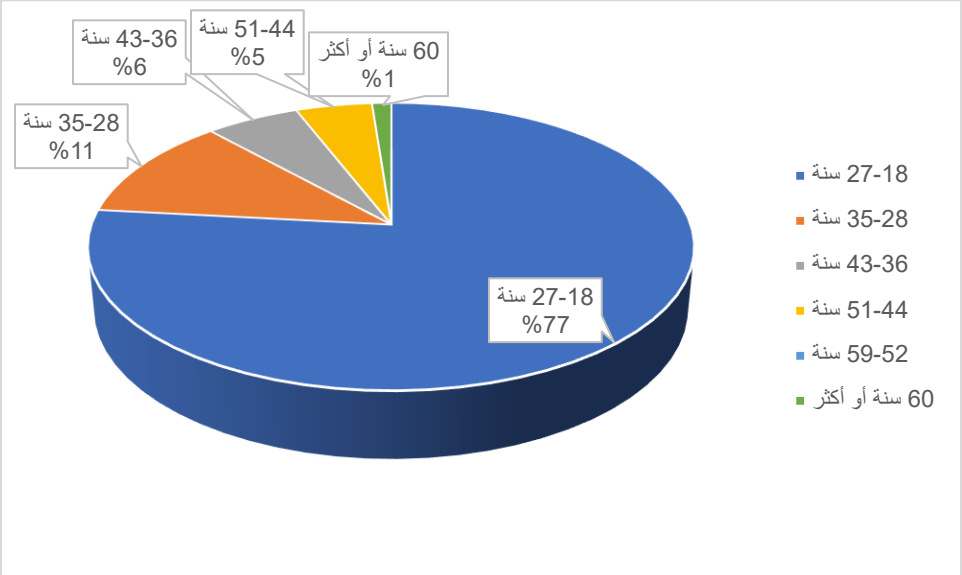
الاستبيان:

تم إجراء استبيان حول البروبيوتيك والتأثيرات الصحية التي يملكها ودوره كعلاج محتمل في العديد من الاضطرابات المرضية، بلغ عدد المشاركين في الاستبيان 124 شخص وكانت النتائج كالتالي:

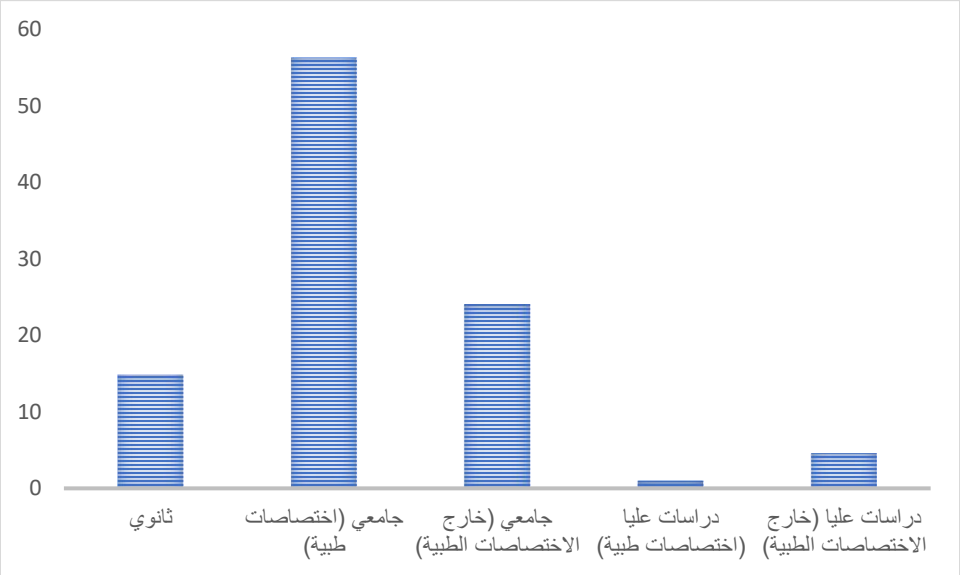
1- تقسيم عينة الاستبيان بحسب الجنس:



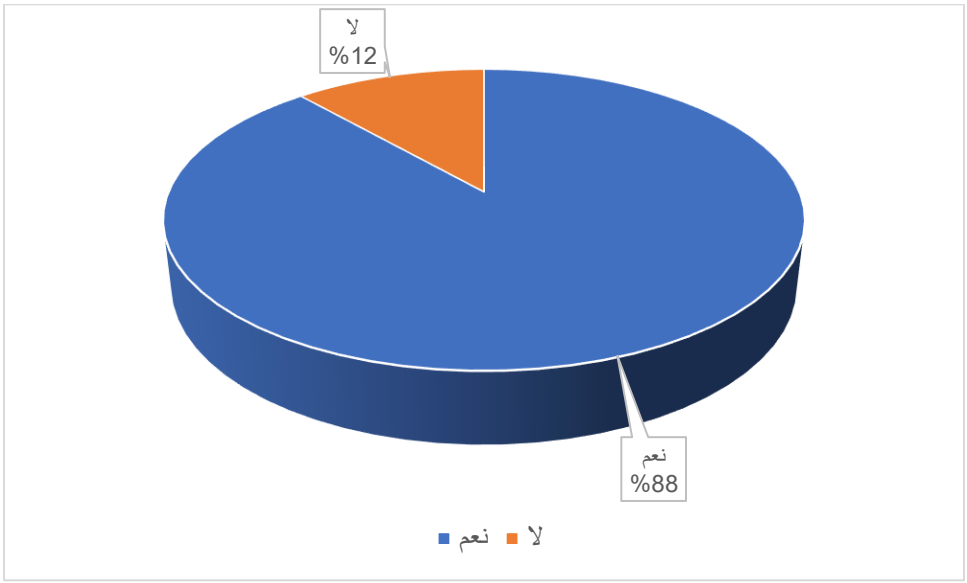
2- تقسيم عينة الاستبيان بحسب العمر:



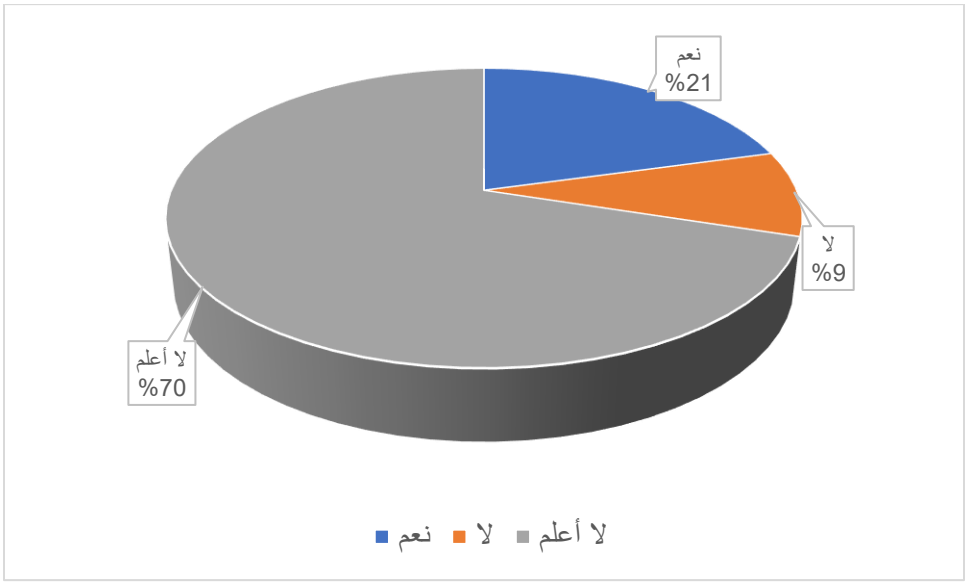
3- تقسيم عينة الاستبيان حسب المستوى الدراسي:ط



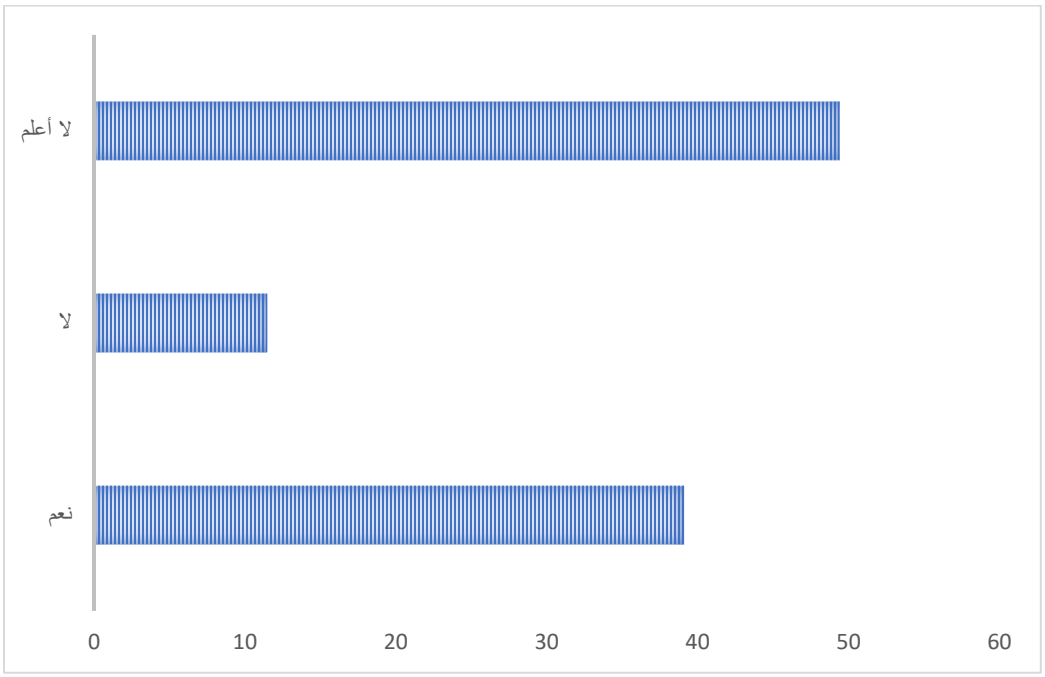
4- هل سمعت من قبل عن البروبيوتيك (البكتريا الحية النافعة التي تتواجد في بعض أنواع الأطعمة والمشروبات والمكملات)؟



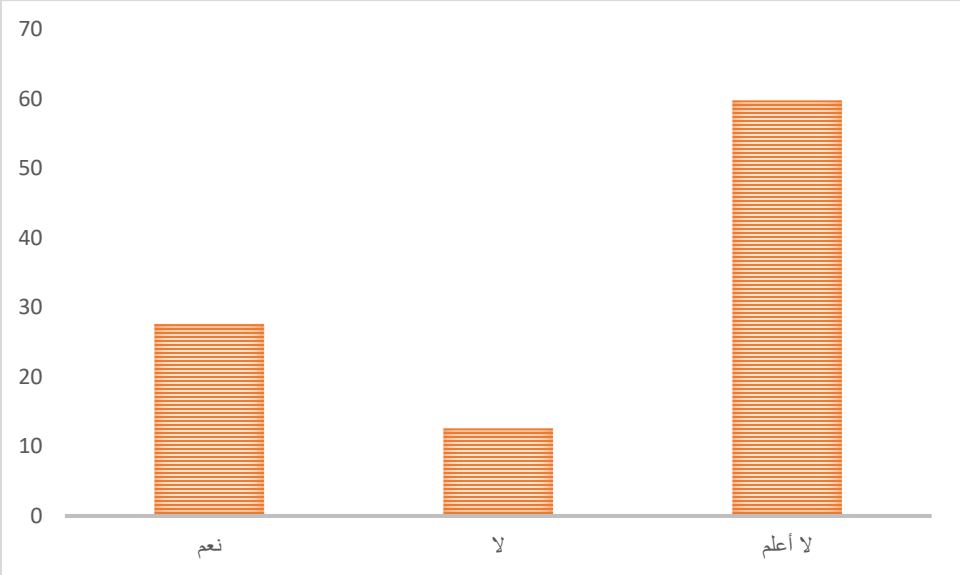
5- هل تعتقد أن البروبيوتيك لها تأثيرات مضادة للعدوى التنفسية؟



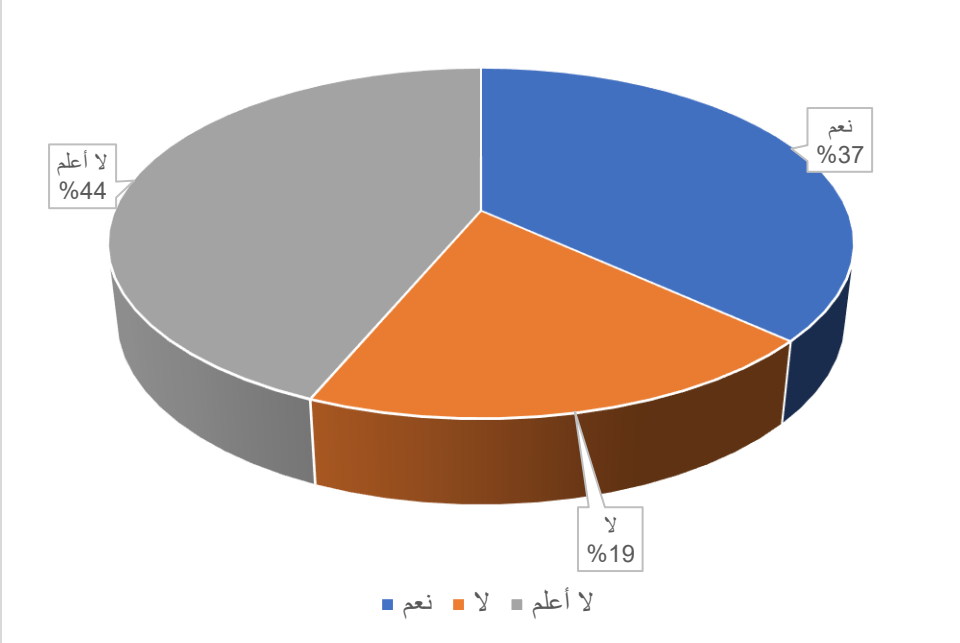
6- هل تعتقد أن البروبيوتيك لها دور في تخفيف الحساسية؟



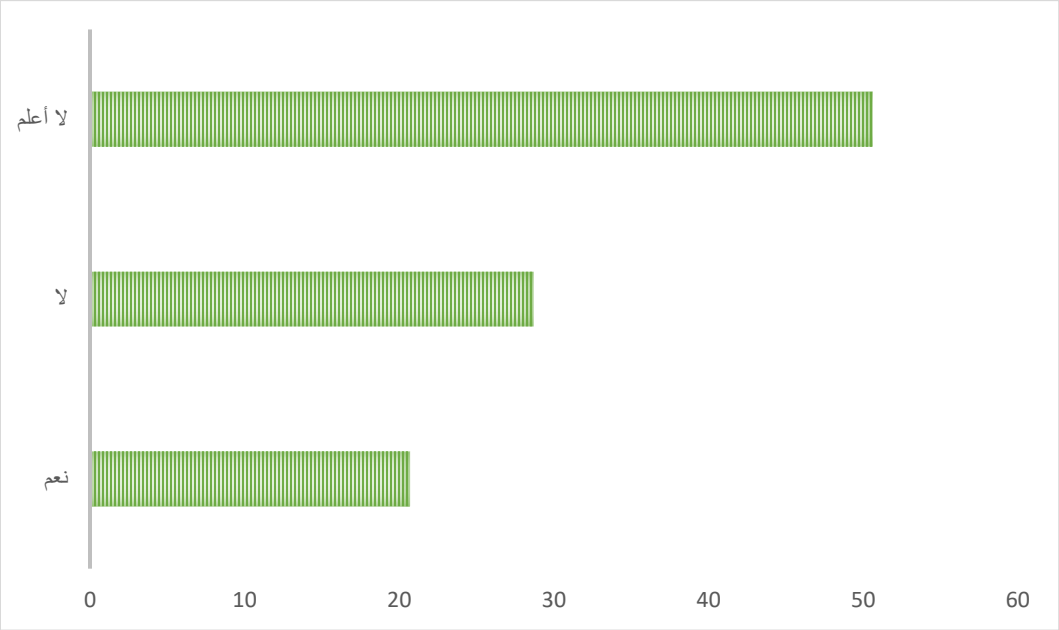
7- هل تعتقد أن البروبيوتيك قد تكون مفيدة كعلاج مساعد للسرطان؟



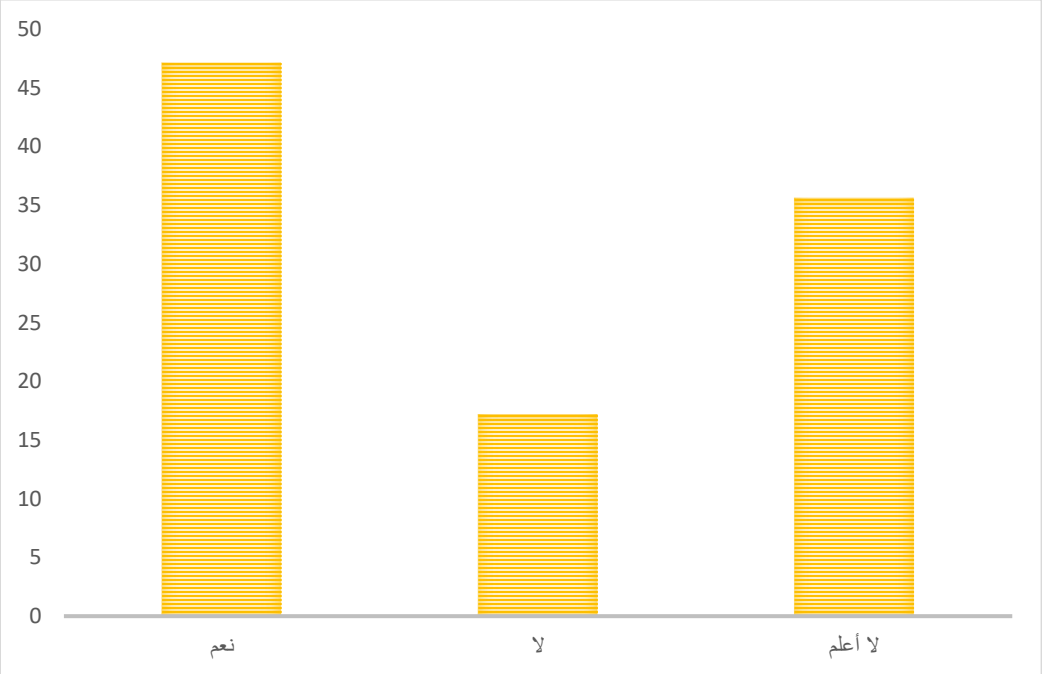
8- هل تعتقد أن البروبيوتيك تملك تأثيرات مضادة للاضطرابات العصبية والنفسية (الاكتئاب، الشقيقة .....)؟



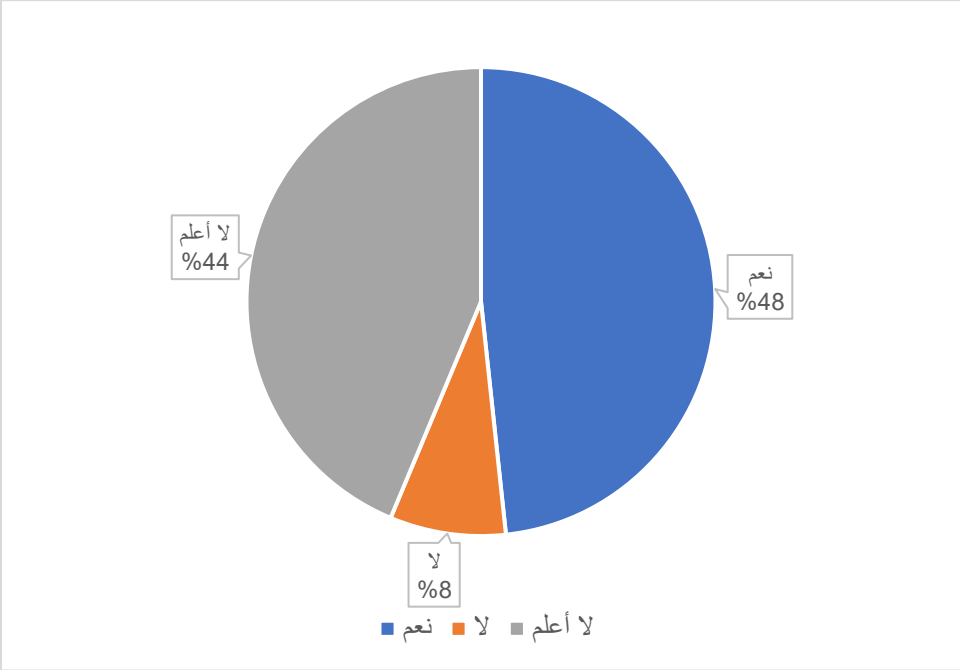
9- هل تعتقد أن البروبيوتيك لها دور في تخفيف أعراض مرض ألزهايمر؟



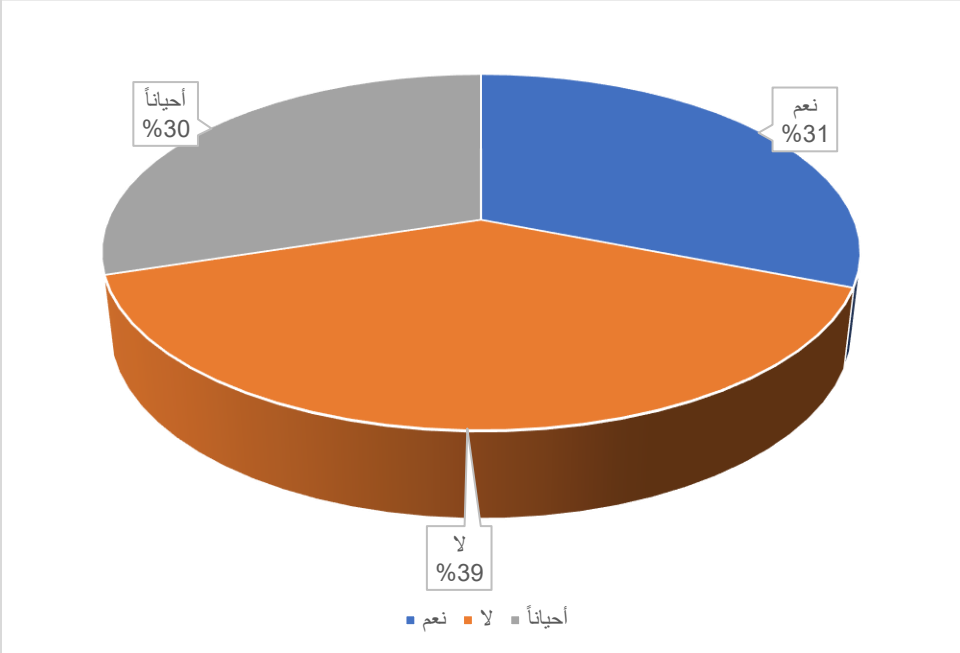
10- هل تعتقد أن البروبيوتيك تملك تأثيرات مفيدة في علاج حب الشباب؟



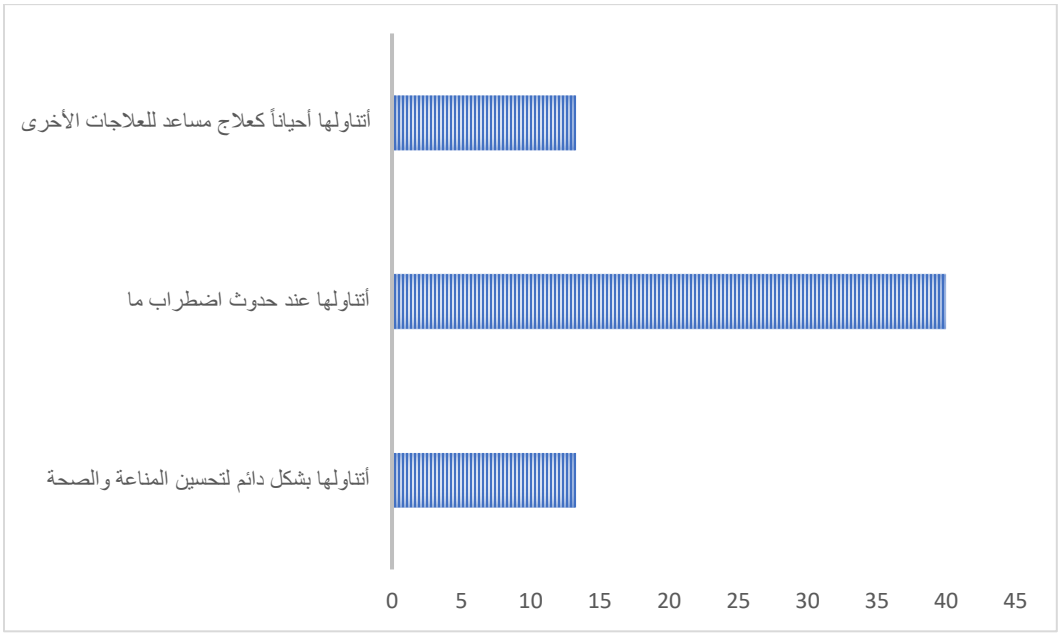
11- هل تعتقد أن البروبيوتيك تملك تأثيرات علاجية لمتلازمة القولون العصبية؟



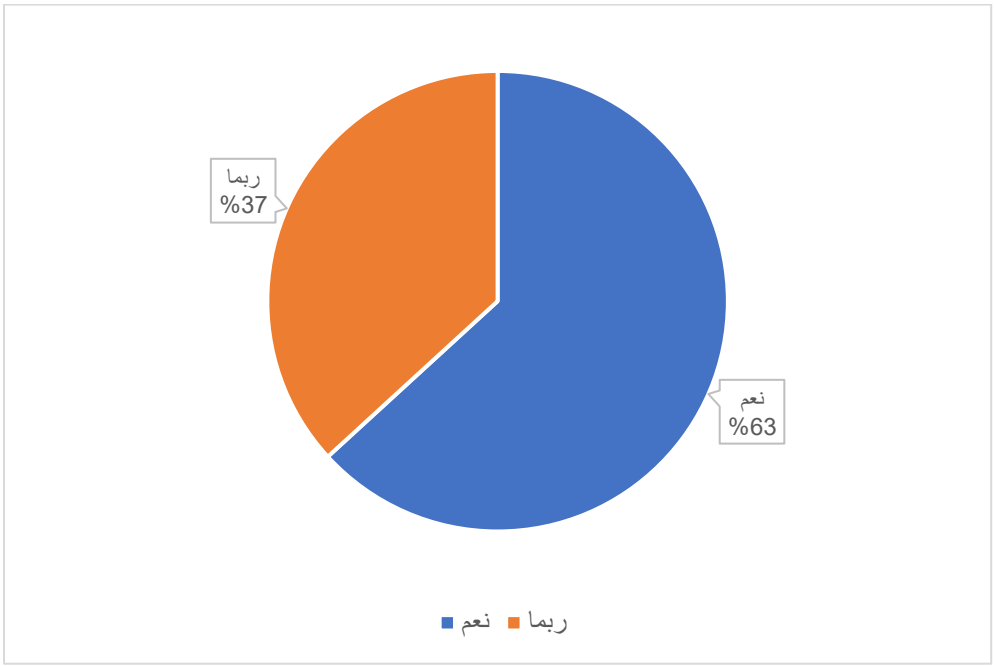
12- هل تقوم بتناول البروبيوتيك من أجل تعزيز صحتك أو كعلاج مساعد لمرض معين؟



13- إذا كان جواب السؤال السابق نعم، ما مدى استخدامك لها؟



14- هل تعتقد أن البروبيوتيك سيكون لها دور مهم في علاج العديد من الأمراض مستقبلاً؟



REFERENCES

1. Riga, S.; Riga, D.D.; Man, V. Nicolae Milescu Spătarul-strămoşul laureatului Nobel Ilia I. Mecinikov. Partea II. Viaţa şi opera ştiinţifică a lui Ilia I. Mecinikov; 16 mai 2011-166 ani de la naşterea savantului european; 15 iulie 2011-95 ani de la trecerea lui în nefiinţă. *Stud. Stiint. Cult.* **2011**, *7*, 241–248.
2. Stambler, I. Elie Metchnikoff—The founder of longevity science and a founder of modern medicine: In honor of the 170th anniversary. *Adv. Gerontol.* **2015**, *5*, 201–208.
3. Vasiljevic, T.; Shah, N.P. Probiotics—From Metchnikoff to bioactives. *Int. Dairy J.* **2008**, *18*, 714–728.
4. Savitri; Lata, P. Probiotics for Human Health. In *Advances in Probiotics for Sustainable Food and Medicine*; Goel, G., Kumar, A., Eds.; Springer: Singapore, 2021; pp. 181–212. ISBN 978-981-115-6795-6797.
5. Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation working team report on post-infection irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2019 Jan. 156(1):46-58.e7
6. Pandey, K.R.; Naik, S.R.; Vakil, B.V. Probiotics, prebiotics and synbiotics—A review. J. Food Sci. Technol. 2015, 52, 7577–7587.
7. Markowiak, P. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. Nutrients 2017, 9, 1021
8. Qin, J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 2010, 464, 59–67.
9. . Zhou, L.; Foster, J.A. Psychobiotics and the gut–brain axis: In the pursuit of happiness. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2015, 11, 715–723.
10. Malaviya, A.; Paari, K.A.; Malviya, S.; Kondapalli, V.K.; Ghosh, A.; Samuel, R.A. Gut Microbiota and Cancer Correlates. In Probiotic Research in Therapeutics: Volume 1: Applications in Cancers and Immunological Diseases; Deol, P.K., Ed.; Springer: Singapore, 2021; pp. 1–27. ISBN 978-981-15-8214-1. [Google Scholar]
11. Chavda, V.P.; Prajapati, H.; Zadafiya, P.; Soniwala, M. Probiotics in Autoimmune and Inflammatory Diseases. In Probiotic Research in Therapeutics: Volume 1: Applications in Cancers and Immunological Diseases; Deol, P.K., Ed.; Springer: Singapore, 2021; pp. 251–271. ISBN 978-981-15-8214-1. [Google Scholar]
12. Shukla, R.; Ruwali, M.; Pawar, N.S.; Flora, S.J.S. Role of Probiotics in Rheumatoid Arthritis. In Probiotic Research in Therapeutics: Volume 1: Applications in Cancers and Immunological Diseases; Deol, P.K., Ed.; Springer: Singapore, 2021; pp. 273–294. ISBN 978-981-15-8214-1. [Google Scholar]
13. Corcionivoschi, N.; Drinceanu, D.; Stef, L.; Luca, I.; Julean, C.; Mingyart, O. Probiotics-identification and ways of action. Innov. Rom. Food Biotechnol. 2010, 6, 1–11. [Google Scholar]
14. Kerry, R.; Patra, J.; Gouda, S.; Park, Y.; Shin, H.; Das, G. Benefaction of probiotics for human health: A review. J. Food Drug Anal. 2018, 26, 927–939. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
15. Mörkl, S.; Butler, M.I.; Holl, A.; Cryan, J.F.; Dinan, T.G. Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. Curr. Nutr. Rep. 2020, 9, 171–182. [Google Scholar] [CrossRef]
16. Gohil, K.; Samson, R.; Dastager, S.; Dharne, M. Probiotics in the prophylaxis of COVID-19: Something is better than nothing. 3 Biotech 2021, 11, 1. [Google Scholar] [CrossRef]
17. Lopez-Santamarina, A.; Lamas, A.; Del Carmen Mondragón, A.; Cardelle-Cobas, A.; Regal, P.; Rodriguez-Avila, J.A.; Miranda, J.M.; Franco, C.M.; Cepeda, A. Probiotic Effects against Virus Infections: New Weapons for an Old War. Foods 2021, 10, 130. [Google Scholar] [CrossRef]
18. Abebe, G. Emerging and Re-Emerging Viral Diseases: The Case of Coronavirus Disease-19 (COVID-19). Int. J. Virol. AIDS 2020, 7. [Google Scholar] [CrossRef]
19. Bhuiyan, M.U.; Blyth, C.C.; West, R.; Lang, J.; Rahman, T.; Granland, C.; de Gier, C.; Borland, M.L.; Thornton, R.B.; Kirkham, L.S.; et al. Combination of clinical symptoms and blood

biomarkers can improve discrimination between bacterial or viral community-acquired pneumonia in children. BMC Pulm. Med. 2019, 19, 71. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
20. Mak, J.W.Y.; Chan, F.K.L.; Ng, S.C. Probiotics and COVID-19: One size does not fit all. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020, 5, 644–645. [Google Scholar] [CrossRef]
21. Lee, C.H.; Choi, Y.; Seo, S.Y.; Kim, S.H.; Kim, I.H.; Kim, S.W.; Lee, S.T.; Lee, S.O. Addition of probiotics to antibiotics improves the clinical course of pneumonia in young people without comorbidities: A randomized controlled trial. Sci. Rep. 2021, 11, 926. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
22. D'Ettorre, G.; Ceccarelli, G.; Marazzato, M.; Campagna, G.; Pinacchio, C.; Alessandri, F.; Ruberto, F.; Rossi, G.; Celani, L.; Scagnolari, C.; et al. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. Front. Med. 2020, 7, 389. [Google Scholar] [CrossRef]
23. Wang, Y.; Li, X.; Ge, T.; Xiao, Y.; Liao, Y.; Cui, Y.; Zhang, Y.; Ho, W.; Yu, G.; Zhang, T. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine 2016, 95, e4509. [Google Scholar] [CrossRef]
24. Singh, K.; Rao, A. Probiotics: A potential immunomodulator in COVID-19 infection management. Nutr. Res. 2021, 87, 1–12. [Google Scholar] [CrossRef]
25. Shibata, T.; Kanayama, M.; Haida, M.; Fujimoto, S.; Oroguchi, T.; Sata, K.; Mita, N.; Kutsuzawa, T.; Ikeuchi, M.; Kondo, M.; et al. Lactococcus lactis JCM5805 activates anti-viral immunity and reduces symptoms of common cold and influenza in healthy adults in a randomized controlled trial. J. Funct. Foods 2016, 24, 492–500. [Google Scholar] [CrossRef]
26. Yamamoto, Y.; Saruta, J.; Takahashi, T.; To, M.; Shimizu, T.; Hayashi, T.; Morozumi, T.; Kubota, N.; Kamata, Y.; Makino, S.; et al. Effect of ingesting yogurt fermented with Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus OLL1073R-1 on influenza virus-bound salivary IgA in elderly residents of nursing homes: A randomized controlled trial. Acta Odontol. Scand. 2019, 77, 517–524. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
27. Pu, F.; Guo, Y.; Li, M.; Zhu, H.; Wang, S.; Shen, X.; He, M.; Huang, C.; He, F. Yogurt supplemented with probiotics can protect the healthy elderly from respiratory infections: A randomized controlled open-label trial. Clin. Interv. Aging 2017, 12, 1223–1231. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
28. Su, M.; Jia, Y.; Li, Y.; Zhou, D.; Jia, J. Probiotics for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Respir Care 2020, 65, 673–685. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
29. Baud, D.; Dimopoulou Agri, V.; Gibson, G.R.; Reid, G.; Giannoni, E. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. Front. Public Health 2020, 8, 186. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

30. Baud, D.; Dimopoulou Agri, V.; Gibson, G.R.; Reid, G.; Giannoni, E. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. Front. Public Health 2020, 8, 186. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
31. Aguila, E.J.T.; Lontok, M.; Aguila, E.J.T. Letter: Role of probiotics in the COVID-19 pandemic. Aliment. Pharmacol. Ther. 2020, 52, 931–932. [Google Scholar] [CrossRef]
32. Mangodt, T.C.; Van Herck, M.A.; Nullens, S.; Ramet, J.; De Dooy, J.J.; Jorens, P.G.; De Winter, B.Y. The role of Th17 and Treg responses in the pathogenesis of RSV infection. Pediatric Res. 2015, 78, 483–491. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
33. Lee, C.H.; Choi, Y.; Seo, S.Y.; Kim, S.H.; Kim, I.H.; Kim, S.W.; Lee, S.T.; Lee, S.O. Addition of probiotics to antibiotics improves the clinical course of pneumonia in young people without comorbidities: A randomized controlled trial. Sci. Rep. 2021, 11, 926. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
34. D'Ettorre, G.; Ceccarelli, G.; Marazzato, M.; Campagna, G.; Pinacchio, C.; Alessandri, F.; Ruberto, F.; Rossi, G.; Celani, L.; Scagnolari, C.; et al. Challenges in the Management of SARS-

CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. Front. Med. 2020, 7, 389. [Google Scholar] [CrossRef]
35. Walton, G.E.; Gibson, G.R.; Hunter, K.A. Mechanisms linking the human gut microbiome to prophylactic and treatment strategies for COVID-19. Br. J. Nutr. 2020, 1–9. [Google Scholar] [CrossRef]
36. Aarti, C.; Martina, C.; Khusro, A. Antimycobacterial, anticancer, and antiviral properties of probiotics: An overview. Microbes Infect. Dis. 2020. [Google Scholar] [CrossRef]
37. Azagra-Boronat, I.; Massot-Cladera, M.; Knipping, K.; Garssen, J.; Ben Amor, K.; Knol, J.; Franch, À.; Castell, M.; Rodríguez-Lagunas, M.J.; Pérez-Cano, F.J. Strain-Specific Probiotic Properties of Bifidobacteria and Lactobacilli for the Prevention of Diarrhea Caused by Rotavirus in a Preclinical Model. Nutrients 2020, 12, 498. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
38. Villena, J.; Kitazawa, H. The Modulation of Mucosal Antiviral Immunity by Immunobiotics: Could They Offer Any Benefit in the SARS-CoV-2 Pandemic? Front. Physiol. 2020, 11, 699. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
39. Liu, Y.; Tran, D.Q.; Rhoads, J.M. Probiotics in Disease Prevention and Treatment. J. Clin. Pharmacol. 2018, 58 (Suppl. 10), S164–S179. [Google Scholar] [CrossRef]
40. Zhang, H.; Yeh, C.; Jin, Z.; Ding, L.; Liu, B.Y.; Zhang, L.; Dannelly, H.K. Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate. Synth. Syst. Biotechnol. 2018, 3, 113–120. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
41. King, S.; Tancredi, D.; Lenoir-Wijnkoop, I.; Gould, K.; Vann, H.; Connors, G.; Sanders, M.E.; Linder, J.A.; Shane, A.L.; Merenstein, D. Does probiotic consumption reduce antibiotic utilization for common acute infections? A systematic review and meta-analysis. Eur. J. Public Health 2019, 29, 494–499. [Google Scholar] [CrossRef]
42. Shida, K.; Sato, T.; Iizuka, R.; Hoshi, R.; Watanabe, O.; Igarashi, T.; Miyazaki, K.; Nanno, M.; Ishikawa, F. Daily intake of fermented milk with Lactobacillus casei strain Shirota reduces the incidence and duration of upper respiratory tract infections in healthy middle-aged office workers. Eur. J. Nutr. 2017, 56, 45–53. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
43. Chong, H.X.; Yusoff, N.A.A.; Hor, Y.Y.; Lew, L.C.; Jaafar, M.H.; Choi, S.B.; Yusoff, M.S.B.; Wahid, N.; Abdullah, M.; Zakaria, N.; et al. Lactobacillus plantarum DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J. Dairy Sci. 2019, 102, 4783–4797. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
44. Shibata, T.; Kanayama, M.; Haida, M.; Fujimoto, S.; Oroguchi, T.; Sata, K.; Mita, N.; Kutsuzawa, T.; Ikeuchi, M.; Kondo, M.; et al. Lactococcus lactis JCM5805 activates anti-viral immunity and reduces symptoms of common cold and influenza in healthy adults in a randomized controlled trial. J. Funct. Foods 2016, 24, 492–500. [Google Scholar] [CrossRef]
45. Yamamoto, Y.; Saruta, J.; Takahashi, T.; To, M.; Shimizu, T.; Hayashi, T.; Morozumi, T.; Kubota, N.; Kamata, Y.; Makino, S.; et al. Effect of ingesting yogurt fermented with Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus OLL1073R-1 on influenza virus-bound salivary IgA in elderly residents of nursing homes: A randomized controlled trial. Acta Odontol. Scand. 2019, 77, 517–524. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
46. Pu, F.; Guo, Y.; Li, M.; Zhu, H.; Wang, S.; Shen, X.; He, M.; Huang, C.; He, F. Yogurt supplemented with probiotics can protect the healthy elderly from respiratory infections: A randomized controlled open-label trial. Clin. Interv. Aging 2017, 12, 1223–1231. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
47. Su, M.; Jia, Y.; Li, Y.; Zhou, D.; Jia, J. Probiotics for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Respir Care 2020, 65, 673–685. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
48. Baud, D.; Dimopoulou Agri, V.; Gibson, G.R.; Reid, G.; Giannoni, E. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. Front. Public Health 2020, 8, 186. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

49. Rusu, E.; Enache, G.; Cursaru, R.; Alexescu, A.; Radu, R.; Onila, O.; Cavallioti, T.; Rusu, F.; Posea, M.; Jinga, M.; et al. Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis. Exp. Ther. Med. 2019, 18, 926–931. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
50. Zhao, M.; Shen, C.; Ma, L. Treatment efficacy of probiotics on atopic dermatitis, zooming in on infants: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Dermatol. 2018, 57, 635–641. [Google Scholar] [CrossRef]
51. Magnifico, I.; Petronio Petronio, G.; Venditti, N.; Cutuli, M.A.; Pietrangelo, L.; Vergalito, F.; Mangano, K.; Zella, D.; Di Marco, R. Atopic Dermatitis as a Multifactorial Skin Disorder. Can the Analysis of Pathophysiological Targets Represent the Winning Therapeutic Strategy? Pharmaceuticals 2020, 13, 411. [Google Scholar] [CrossRef]
52. Krzych-Fałta, E.; Furmańczyk, K.; Tomaszewska, A.; Olejniczak, D.; Samoliński, B.; Samolińska-Zawisza, U. Probiotics: Myths or facts about their role in allergy prevention. Adv. Clin. Exp. Med. 2018, 27, 119–124. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
53. Wang, H.T.; Anvari, S.; Anagnostou, K. The Role of Probiotics in Preventing Allergic Disease. Children 2019, 6, 24. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
54. Schmidt, R.M.; Pilmann Laursen, R.; Bruun, S.; Larnkjaer, A.; Mølgaard, C.; Michaelsen, K.F.; Høst, A. Probiotics in late infancy reduce the incidence of eczema: A randomized controlled trial. Pediatr. Allergy Immunol. 2019, 30, 335–340. [Google Scholar] [CrossRef]
55. Miraglia Del Giudice, M.; Indolfi, C.; Capasso, M.; Maiello, N.; Decimo, F.; Ciprandi, G. Bifidobacterium mixture (B longum BB536, B infantis M-63, B breve M-16V) treatment in children with seasonal allergic rhinitis and intermittent asthma. Ital. J. Pediatr. 2017, 43, 25. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
56. Bjorksten, B. Allergy Priming Early in Life. Lancet 1999, 353, 167–168. [Google Scholar] [CrossRef]
57. Brown, S.G.; Haas, M.A.; Black, J.A.; Parameswaran, A.; Woods, G.M.; Heddle, R.J. In vitro testing to diagnose venom allergy and monitor immunotherapy: A placebo-controlled, crossover trial. Clin. Exp. Allergy 2004, 34, 792–800. [Google Scholar] [CrossRef]
58. Reid, G.; Jass, J.; Sebulsky, M.T.; McCormick, J.K. Potential uses of probiotics in clinical practice. Clin. Microbiol. Rev. 2003, 16, 658–672. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
59. Mazhary, Z.; Allahyari Fard, N.; Minuchehr, Z.; Javanshir, N. Package of anti-allergic probiotic Lactobacillus by focusing on the regulatory role of immunosuppressive motifs in allergy. Inform. Med. Unlocked 2020, 18, 100280. [Google Scholar] [CrossRef]
60. Kepert, I.; Fonseca, J.; Müller, C.; Milger, K.; Hochwind, K.; Kostric, M.; Fedoseeva, M.; Ohnmacht, C.; Dehmel, S.; Nathan, P.; et al. D-tryptophan from probiotic bacteria influences the gut microbiome and allergic airway disease. J. Allergy Clin. Immunol. 2017, 139, 1525–1535. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
61. Delgado, S.; Sánchez, B.; Margolles, A.; Ruas-Madiedo, P.; Ruiz, L. Molecules Produced by Probiotics and Intestinal Microorganisms with Immunomodulatory Activity. Nutrients 2020, 12, 391. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
62. Blach-Olszewska, Z.; Leszek, J. Mechanisms of over-activated innate immune system regulation in autoimmune and neurodegenerative disorders. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2007, 3, 365–372. [Google Scholar]
63. Reid, G.; Jass, J.; Sebulsky, M.T.; McCormick, J.K. Potential uses of probiotics in clinical practice. Clin. Microbiol. Rev. 2003, 16, 658–672. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
64. Yamanishi, S.; Pawankar, R. Current advances on the microbiome and role of probiotics in upper airways disease. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2020, 20, 30–35. [Google Scholar] [CrossRef]
65. Hirata, S.I.; Kunisawa, J. Gut microbiome, metabolome, and allergic diseases. Allergol. Int. 2017, 66, 523–528. [Google Scholar] [CrossRef]
66. Isolauri, E.; Arvola, T.; Sutas, Y.; Moilanen, E.; Salminen, S. Probiotics in the management of atopic eczema. Clin. Exp. Allergy 2000, 30, 1604–1610. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]

67. Kalliomaki, M.; Salminen, S.; Poussa, T.; Arvilommi, H.; Isolauri, E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003, 361, 1869–1871. [Google Scholar] [CrossRef]
68. Kim, J.Y.; Kwon, J.H.; Ahn, S.H.; Lee, S.I.; Han, Y.S.; Choi, Y.O.; Lee, S.Y.; Ahn, K.M.; Ji, G.E. Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Pediatr. Allergy Immunol. 2010, 21 Pt 2, e386–e393. [Google Scholar] [CrossRef]
69. Majamaa, H.; Isolauri, E. Evaluation of the gut mucosal barrier: Evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. J. Allergy Clin. Immunol. 1996, 97, 985–990. [Google Scholar] [CrossRef]
70. Majamaa, H.; Isolauri, E. Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 1997, 99, 179–185. [Google Scholar] [CrossRef]
71. Attri, S.; Singh, N.; Nadda, A.; Goel, G. Probiotics and Their Potential Applications: An Introduction; Springer: Singapore, 2020. [Google Scholar]
72. Ouwehand, A.C.; Nermes, M.; Collado, M.C.; Rautonen, N.; Salminen, S.; Isolauri, E. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. World J. Gastroenterol. 2009, 15, 3261–3268. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
73. Legesse Bedada, T.; Feto, T.K.; Awoke, K.S.; Garedew, A.D.; Yifat, F.T.; Birri, D.J. Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. Biomed. Pharmacother. 2020, 129, 110409. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
74. Yadav, M.; Mandeep; Shukla, P. Probiotics of Diverse Origin and Their Therapeutic Applications: A Review. J. Am. Coll. Nutr. 2020, 39, 469–479. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
75. Zaharuddin, L.; Mokhtar, N.M.; Muhammad Nawawi, K.N.; Raja Ali, R.A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. BMC Gastroenterol. 2019, 19, 131. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
76. Golkhalkhali, B.; Rajandram, R.; Paliany, A.S.; Ho, G.F.; Wan Ishak, W.Z.; Johari, C.S.; Chin, K.F. Strain-specific probiotic (microbial cell preparation) and omega-3 fatty acid in modulating quality of life and inflammatory markers in colorectal cancer patients: A randomized controlled trial. Asia Pac. J. Clin. Oncol. 2018, 14, 179–191. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
77. Tan, C.K.; Said, S.; Rajandram, R.; Wang, Z.; Roslani, A.C.; Chin, K.F. Pre-surgical Administration of Microbial Cell Preparation in Colorectal Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial. World J. Surg. 2016, 40, 1985–1992. [Google Scholar] [CrossRef]
78. Zheng, C.; Chen, T.; Wang, Y.; Gao, Y.; Kong, Y.; Liu, Z.; Deng, X. A randomised trial of probiotics to reduce severity of physiological and microbial disorders induced by partial gastrectomy for patients with gastric cancer. J. Cancer 2019, 10, 568–576. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
79. Hibberd, A.A.; Lyra, A.; Ouwehand, A.C.; Rolny, P.; Lindegren, H.; Cedgård, L.; Wettergren, Y. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention. BMJ Open Gastroenterol. 2017, 4, e000145. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
80. Lu, K.; Dong, S.; Wu, X.; Jin, R.; Chen, H. Probiotics in Cancer. Front. Oncol. 2021, 11. [Google Scholar] [CrossRef]
81. An, B.C.; Hong, S.; Park, H.J.; Kim, B.-K.; Ahn, J.Y.; Ryu, Y.; An, J.H.; Chung, M.J. Anti-Colorectal Cancer Effects of Probiotic-Derived p8 Protein. Genes 2019, 10, 624. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
82. Sehrawat, N.; Yadav, M.; Singh, M.; Kumar, V.; Sharma, V.R.; Sharma, A.K. Probiotics in microbiome ecological balance providing a therapeutic window against cancer. Semin. Cancer Biol. 2021, 70, 24–36. [Google Scholar] [CrossRef]
83. Kaur, I.P.; Deol, P.K. Probiotic Research in Therapeutics: Volume 1: Applications in Cancers and Immunological Diseases; Kaur, I.P., Ed.; Springer: Singapore, 2021; p. 367. [Google Scholar]

84. Tian, Y.; Li, M.; Song, W.; Jiang, R.; Li, Y.Q. Effects of probiotics on chemotherapy in patients with lung cancer. Oncol. Lett. 2019, 17, 2836–2848. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
85. Khan, A.A.; Nema, V.; Khan, Z. Current status of probiotics for prevention and management of gastrointestinal cancers. Expert Opin. Biol. Ther. 2021, 21, 413–422. [Google Scholar] [CrossRef]
86. Śliżewska, K.; Markowiak-Kopeć, P.; Śliżewska, W. The Role of Probiotics in Cancer Prevention. Cancers 2020, 13, 20. [Google Scholar] [CrossRef]
87. Legesse Bedada, T.; Feto, T.K.; Awoke, K.S.; Garedew, A.D.; Yifat, F.T.; Birri, D.J. Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. Biomed. Pharmacother. 2020, 129, 110409. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
88. Zheng, C.; Chen, T.; Lu, J.; Wei, K.; Tian, H.; Liu, W.; Xu, T.; Wang, X.; Wang, S.; Yang, R.; et al. Adjuvant treatment and molecular mechanism of probiotic compounds in patients with gastric cancer after gastrectomy. Food Funct. 2021. [Google Scholar] [CrossRef]
89. Pino, A.; De Angelis, M.; Chieppa, M.; Caggia, C.; Randazzo, C. Gut microbiota, probiotics and colorectal cancer: A tight relation. World Cancer Res. J. 2020, 7. [Google Scholar] [CrossRef]
90. Yunes, R.A.; Poluektova, E.U.; Vasileva, E.V.; Odorskaya, M.V.; Marsova, M.V.; Kovalev, G.I.; Danilenko, V.N. A Multi-strain Potential Probiotic Formulation of GABA-Producing Lactobacillus plantarum 90sk and Bifidobacterium adolescentis 150 with Antidepressant Effects. Probiotics Antimicrob. Proteins 2020, 12, 973–979. [Google Scholar] [CrossRef]
91. Mörkl, S.; Butler, M.I.; Holl, A.; Cryan, J.F.; Dinan, T.G. Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. Curr. Nutr. Rep. 2020, 9, 171–182. [Google Scholar] [CrossRef]
92. Critchfield, J.W.; van Hemert, S.; Ash, M.; Mulder, L.; Ashwood, P. The Potential Role of Probiotics in the Management of Childhood Autism Spectrum Disorders. Gastroenterol. Res. Pract. 2011, 2011, 161358. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
93. Majeed, M.; Nagabhushanam, K.; Arumugam, S.; Majeed, S.; Ali, F. Bacillus coagulans MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: A randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. Food Nutr. Res. 2018, 62. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
94. Kazemi, A.; Noorbala, A.A.; Azam, K.; Eskandari, M.H.; Djafarian, K. Effect of probiotic and prebiotic vs. placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. Clin. Nutr. 2019, 38, 522–528. [Google Scholar] [CrossRef]
95. Wallace, C.J.K.; Milev, R.V. The Efficacy, Safety, and Tolerability of Probiotics on Depression: Clinical Results from an Open-Label Pilot Study. Front. Psychiatry 2021, 12. [Google Scholar] [CrossRef]
96. Chahwan, B.; Kwan, S.; Isik, A.; van Hemert, S.; Burke, C.; Roberts, L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. J. Affect. Disord 2019, 253, 317–326. [Google Scholar] [CrossRef]
97. De Roos, N.M.; Giezenaar, C.G.; Rovers, J.M.; Witteman, B.J.; Smits, M.G.; van Hemert, S. The effects of the multispecies probiotic mixture Ecologic® Barrier on migraine: Results of an open-label pilot study. Benef. Microbes 2015, 6, 641–646. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
98. Ma, T.; Jin, H.; Kwok, L.-Y.; Sun, Z.; Liong, M.-T.; Zhang, H. Probiotic consumption relieved human stress and anxiety symptoms possibly via modulating the neuroactive potential of the gut microbiota. Neurobiol. Stress 2021, 14, 100294. [Google Scholar] [CrossRef]
99. Constantinescu, C.S.; Farooqi, N.; O'Brien, K.; Gran, B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). Br. J. Pharmacol. 2011, 164, 1079–1106. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
100. Lavasani, S.; Dzhambazov, B.; Nouri, M.; Fåk, F.; Buske, S.; Molin, G.; Thorlacius, H.; Alenfall, J.; Jeppsson, B.; Weström, B. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. PLoS ONE 2010, 5, e9009. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
101. Kwon, H.K.; Kim, G.C.; Kim, Y.; Hwang, W.; Jash, A.; Sahoo, A.; Kim, J.E.; Nam, J.H.; Im, S.H. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by probiotic mixture is mediated by a

shift in T helper cell immune response. Clin. Immunol. 2013, 146, 217–227. [Google Scholar] [CrossRef]
102. Libbey, J.E.; Sanchez, J.M.S.; Fleming, B.A.; Doty, D.J.; DePaula-Silva, A.B.; Mulvey, M.A.; Fujinami, R.S. Modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis through colonisation of the gut with Escherichia coli. Benef. Microbes 2020, 11, 669–684. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
103. Fesser, E.A.; Gianatiempo, O.; Berardino, B.G.; Ferroni, N.M.; Cambiasso, M.; Fontana, V.A.; Calvo, J.C.; Sonzogni, S.V.; Cánepa, E.T. Limited contextual memory and transcriptional dysregulation in the medial prefrontal cortex of mice exposed to early protein malnutrition are intergenerationally transmitted. J. Psychiatr. Res. 2021, 139, 139–149. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
104. Hsiao, E.Y.; McBride, S.W.; Hsien, S.; Sharon, G.; Hyde, E.R.; McCue, T.; Codelli, J.A.; Chow, J.; Reisman, S.E.; Petrosino, J.F.; et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. Cell 2013, 155, 1451–1463. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
105. Wang, H.; Lee, I.S.; Braun, C.; Enck, P. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. J. Neurogastroenterol. Motil. 2016, 22, 589–605. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
106. Unda, S.R.; Antoniazzi, A.M.; Altschul, D.J.; Marongiu, R. Peripheral Leukocytosis Predicts Cognitive Decline but Not Behavioral Disturbances: A Nationwide Study of Alzheimer′s and Parkinson′s Disease Patients. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2021, 50, 143–152. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
107. Guilherme, M.D.S.; Nguyen, V.T.T.; Reinhardt, C.; Endres, K. Impact of Gut Microbiome Manipulation in 5xFAD Mice on Alzheimer's Disease-Like Pathology. Microorganisms 2021, 9, 815. [Google Scholar] [CrossRef]
108. Qiu, X.; Wu, G.; Wang, L.; Tan, Y.; Song, Z. Lactobacillus delbrueckii alleviates depression-like behavior through inhibiting toll-like receptor 4 (TLR4) signaling in mice. Ann. Transl. Med. 2021, 9, 366. [Google Scholar] [CrossRef]
109. Heldt, S.A.; Stanek, L.; Chhatwal, J.P.; Ressler, K.J. Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. Mol. Psychiatry 2007, 12, 656–670. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
110. Lu, Y.; Christian, K.; Lu, B. BDNF: A key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? Neurobiol. Learn. Mem. 2008, 89, 312–323. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
111. Martinowich, K.; Lu, B. Interaction between BDNF and serotonin: Role in mood disorders. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. 2008, 33, 73–83. [Google Scholar] [CrossRef]
112. Teichman, E.M.; O′Riordan, K.J.; Gahan, C.G.M.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. When Rhythms Meet the Blues: Circadian Interactions with the Microbiota-Gut-Brain Axis. Cell Metab. 2020, 31, 448–471. [Google Scholar] [CrossRef]
113. Guo, Y.; Xie, J.-P.; Deng, K.; Li, X.; Yuan, Y.; Xuan, Q.; Xie, J.; He, X.-M.; Wang, Q.; Li, J.-J.; et al. Prophylactic Effects of Bifidobacterium adolescentis on Anxiety and Depression-Like Phenotypes After Chronic Stress: A Role of the Gut Microbiota-Inflammation Axis. Front. Behav. Neurosci. 2019, 13, 126. [Google Scholar] [CrossRef]
114. Doifode, T.; Giridharan, V.V.; Generoso, J.S.; Bhatti, G.; Collodel, A.; Schulz, P.E.; Forlenza, O.V.; Barichello, T. The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology. Pharmacol. Res. 2021, 164, 105314. [Google Scholar] [CrossRef]
115. Abraham, D.; Feher, J.; Scuderi, G.L.; Szabo, D.; Dobolyi, A.; Cservenak, M.; Juhasz, J.; Ligeti, B.; Pongor, S.; Gomez-Cabrera, M.C.; et al. Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer′s disease in transgenic mice: Role of microbiome. Exp. Gerontol. 2019, 115, 122–131. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

116. Westfall, S.; Lomis, N.; Kahouli, I.; Dia, S.Y.; Singh, S.P.; Prakash, S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: Deciphering the gut brain axis. Cell Mol. Life Sci. 2017, 74, 3769–3787. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
117. Barbosa, R.S.D.; Vieira-Coelho, M.A. Probiotics and prebiotics: Focus on psychiatric disorders-a systematic review. Nutr. Rev. 2020, 78, 437–450. [Google Scholar] [CrossRef]
118. Shabbir, U.; Arshad, M.S.; Sameen, A.; Oh, D.-H. Crosstalk between Gut and Brain in Alzheimer's Disease: The Role of Gut Microbiota Modulation Strategies. Nutrients 2021, 13, 690. [Google Scholar] [CrossRef]
119. Labarre, A.; Guitard, E.; Tossing, G.; Bareke, E.; Labrecque, M.; Tetreault, M.; Parker, A. Probiotic Lacticaseibacillus rhamnosus HA-114 Suppresses Age-Dependent Neurodegeneration via Mitochondrial Beta-Oxidation. Available online: https://assets.researchsquare.com/files/rs-59192/v1/Labarreetal.July2020v06.pdf?c=1600970183 (accessed on 31 May 2021).
120. Arora, K.; Green, M.; Prakash, S. The Microbiome and Alzheimer's Disease: Potential and Limitations of Prebiotic, Synbiotic, and Probiotic Formulations. Front. Bioeng. Biotechnol. 2020, 8, 537847. [Google Scholar] [CrossRef]
121. Kim, C.S.; Cha, L.; Sim, M.; Jung, S.; Chun, W.Y.; Baik, H.W.; Shin, D.M. 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, 32–40. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
122. Den, H.; Dong, X.; Chen, M.; Zou, Z. Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment-a meta-analysis of randomized controlled trials. Aging 2020, 12, 4010–4039. [Google Scholar] [CrossRef]
123. Wong, C.B.; Kobayashi, Y.; Xiao, J.-Z. Probiotics for Preventing Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. Gut Microbiota-Brain Axis 2018, 85–104. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
124. Bonfili, L.; Cecarini, V.; Cuccioloni, M.; Angeletti, M.; Berardi, S.; Scarpona, S.; Rossi, G.; Eleuteri, A.M. SLAB51 Probiotic Formulation Activates SIRT1 Pathway Promoting Antioxidant and Neuroprotective Effects in an AD Mouse Model. Mol. Neurobiol. 2018, 55, 7987–8000. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
125. Bonfili, L.; Cecarini, V.; Gogoi, O.; Gong, C.; Cuccioloni, M.; Angeletti, M.; Rossi, G.; Eleuteri, A.M. Microbiota modulation as preventative and therapeutic approach in Alzheimer's disease. FEBS J. 2021, 288, 2836–2855. [Google Scholar] [CrossRef]
126. Leblhuber, F.; Steiner, K.; Schuetz, B.; Fuchs, D.; Gostner, J.M. Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia-An Explorative Intervention Study. Curr. Alzheimer Res. 2018, 15, 1106–1113. [Google Scholar] [CrossRef]
127. Holmes, A.; Finger, C.; Morales-Scheihing, D.; Lee, J.; McCullough, L.D. Gut dysbiosis and age-related neurological diseases; an innovative approach for therapeutic interventions. Transl. Res. 2020, 226, 39–56. [Google Scholar] [CrossRef]
128. Nagpal, R.; Mainali, R.; Ahmadi, S.; Wang, S.; Singh, R.; Kavanagh, K.; Kitzman, D.W.; Kushugulova, A.; Marotta, F.; Yadav, H. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. Nutr. Healthy Aging 2018, 4, 267–285.115. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
129. Eastwood, J.; Walton, G.; Van Hemert, S.; Williams, C.; Lamport, D. The effect of probiotics on cognitive function across the human lifespan: A systematic review. Neurosci. Biobehav. Rev. 2021, 128, 311–327. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
130. Purton, T.; Staskova, L.; Lane, M.M.; Dawson, S.L.; West, M.; Firth, J.; Clarke, G.; Cryan, J.F.; Berk, M.; O'Neil, A.; et al. Prebiotic and probiotic supplementation and the tryptophan-kynurenine pathway: A systematic review and meta analysis. Neurosci. Biobehav. Rev. 2021, 123, 1–13. [Google Scholar] [CrossRef]
131. Rudzki, L.; Ostrowska, L.; Pawlak, D.; Małus, A.; Pawlak, K.; Waszkiewicz, N.; Szulc, A. Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves

cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. Psychoneuroendocrinology 2019, 100, 213–222. [Google Scholar] [CrossRef]
132. Zhan, X.; Stamova, B.; Sharp, F.R. Lipopolysaccharide Associates with Amyloid Plaques, Neurons and Oligodendrocytes in Alzheimer's Disease Brain: A Review. Front. Aging Neurosci. 2018, 10, 42. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
133. Rezaei Asl, Z.; Sepehri, G.; Salami, M. Probiotic treatment improves the impaired spatial cognitive performance and restores synaptic plasticity in an animal model of Alzheimer′s disease. Behav. Brain Res. 2019, 376, 112183. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
134. Bonfili, L.; Cecarini, V.; Berardi, S.; Scarpona, S.; Suchodolski, J.S.; Nasuti, C.; Fiorini, D.; Boarelli, M.C.; Rossi, G.; Eleuteri, A.M. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. Sci. Rep. 2017, 7, 2426. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
135. Nimgampalle, M.; Kuna, Y. Anti-Alzheimer Properties of Probiotic, Lactobacillus plantarum MTCC 1325 in Alzheimer's Disease induced Albino Rats. J. Clin. Diagn Res. 2017, 11, KC01–KC05. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
136. Kobayashi, Y.; Sugahara, H.; Shimada, K.; Mitsuyama, E.; Kuhara, T.; Yasuoka, A.; Kondo, T.; Abe, K.; Xiao, J.-z. Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. Sci. Rep. 2017, 7, 13510. [Google Scholar] [CrossRef]
137. Castelli, V.; d'Angelo, M.; Lombardi, F.; Alfonsetti, M.; Antonosante, A.; Catanesi, M.; Benedetti, E.; Palumbo, P.; Cifone, M.G.; Giordano, A.; et al. Effects of the probiotic formulation SLAB51 in in vitro and in vivo Parkinson's disease models. Aging 2020, 12, 4641–4659. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
138. Azm, S.A.N.; Djazayeri, A.; Safa, M.; Azami, K.; Ahmadvand, B.; Sabbaghziarani, F.; Sharifzadeh, M.; Vafa, M. Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in β-amyloid (1–42) injected rats. Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2018, 43, 718–726. [Google Scholar]
139. Kobayashi, Y.; Kinoshita, T.; Matsumoto, A.; Yoshino, K.; Saito, I.; Xiao, J.Z. Bifidobacterium Breve A1 Supplementation Improved Cognitive Decline in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: An Open-Label, Single-Arm Study. J. Prev. Alzheimers Dis. 2019, 6, 70–75. [Google Scholar]
140. Akbari, E.; Asemi, Z.; Daneshvar Kakhaki, R.; Bahmani, F.; Kouchaki, E.; Tamtaji, O.R.; Hamidi, G.A.; Salami, M. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. Front. Aging Neurosci. 2016, 8, 256. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
141. Tamtaji, O.R.; Heidari-Soureshjani, R.; Mirhosseini, N.; Kouchaki, E.; Bahmani, F.; Aghadavod, E.; Tajabadi-Ebrahimi, M.; Asemi, Z. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial. Clin. Nutr. 2019, 38, 2569–2575. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
142. Ton, A.M.M.; Campagnaro, B.P.; Alves, G.A.; Aires, R.; Côco, L.Z.; Arpini, C.M.; Guerra e Oliveira, T.; Campos-Toimil, M.; Meyrelles, S.S.; Pereira, T.M.C.; et al. Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation. Oxid. Med. Cell. Longev. 2020, 2020, 2638703. [Google Scholar] [CrossRef]
143. Wang, P.; Yin, X.; Chen, G.; Li, L.; Le, Y.; Xie, Z.; Ouyang, W.; Tong, J. Perioperative probiotic treatment decreased the incidence of postoperative cognitive impairment in elderly patients following non-cardiac surgery: A randomised double-blind and placebo-controlled trial. Clin. Nutr. 2021, 40, 64–71. [Google Scholar] [CrossRef]
144. Zhu, G.; Zhao, J.; Zhang, H.; Chen, W.; Wang, G. Probiotics for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Foods 2021, 10, 1672. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

145. Leblhuber, F.; Steiner, K.; Schuetz, B.; Fuchs, D.; Gostner, J.M. Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia-An Explorative Intervention Study. Curr. Alzheimer Res. 2018, 15, 1106–1113. [Google Scholar] [CrossRef]
146. Rudzki, L.; Ostrowska, L.; Pawlak, D.; Małus, A.; Pawlak, K.; Waszkiewicz, N.; Szulc, A. Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. Psychoneuroendocrinology 2019, 100, 213–222. [Google Scholar] [CrossRef]
147. Swaney, M.H.; Kalan, L.R. Living in Your Skin: Microbes, Molecules, and Mechanisms. Infect. Immun. 2021, 89, e00695-20. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
148. Mayer, E.A.; Nance, K.; Chen, S. The Gut-Brain Axis. Annu. Rev. Med. 2022, 73, 439–453. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
149. Budden, K.F.; Gellatly, S.L.; Wood, D.L.; Cooper, M.A.; Morrison, M.; Hugenholtz, P.; Hansbro, P.M. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. Nat. Rev. Microbiol. 2017, 15, 55–63. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
150. De Pessemier, B.; Grine, L.; Debaere, M.; Maes, A.; Paetzold, B.; Callewaert, C. Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. Microorganisms 2021, 9, 353. [Google Scholar] [CrossRef]
151. Navarro-López, V.; Núñez-Delegido, E.; Ruzafa-Costas, B.; Sánchez-Pellicer, P.; Agüera-Santos, J.; Navarro-Moratalla, L. Probiotics in the Therapeutic Arsenal of Dermatologists. Microorganisms 2021, 9, 1513. [Google Scholar] [CrossRef]
152. Sinha, S.; Lin, G.; Ferenczi, K. The skin microbiome and the gut-skin axis. Clin. Dermatol. 2021, 39, 829–839. [Google Scholar] [CrossRef]
153. Fu, Y.; Lee, C.H.; Chi, C.C. Association of Psoriasis with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2018, 154, 1417–1423. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
154. Ramírez-Boscá, A.; Navarro-López, V.; Martínez-Andrés, A.; Such, J.; Francés, R.; Horga de la Parte, J.; Asín-Llorca, M. Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients with Active Psoriasis. JAMA Dermatol. 2015, 151, 670–671. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
155. O'Neill, C.A.; Monteleone, G.; McLaughlin, J.T.; Paus, R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. Bioessays 2016, 38, 1167–1176. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
156. Salem, I.; Ramser, A.; Isham, N.; Ghannoum, M.A. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. Front. Microbiol. 2018, 9, 1459. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
157. Hill, C.; Guarner, F.; Reid, G.; Gibson, G.R.; Merenstein, D.J.; Pot, B.; Morelli, L.; Canani, R.B.; Flint, H.J.; Salminen, S.; et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014, 11, 506–514. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
158. Di Marzio, L.; Cinque, B.; De Simone, C.; Cifone, M.G. Effect of the lactic acid bacterium Streptococcus thermophilus on ceramide levels in human keratinocytes in vitro and stratum corneum in vivo. J. Investig. Dermatol. 1999, 113, 98–106. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
159. Bowe, W.P.; Logan, A.C. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis—Back to the future? Gut Pathog. 2011, 3, 1. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
160. Kang, B.S.; Seo, J.G.; Lee, G.S.; Kim, J.H.; Kim, S.Y.; Han, Y.W.; Kang, H.; Kim, H.O.; Rhee, J.H.; Chung, M.J.; et al. Antimicrobial activity of enterocins from Enterococcus faecalis SL-5 against Propionibacterium acnes, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. J. Microbiol. 2009, 47, 101–109. [Google Scholar] [CrossRef]
161. Brook, I. Bacterial interference. Crit. Rev. Microbiol. 1999, 25, 155–172. [Google Scholar] [CrossRef]

162. Kurkowska, N.; Musiał, C. Probiotics in acne skin care. A review of the latest scientific reports. Aesthetic Cosmetol. Med. 2021, 2, 91–98. [Google Scholar] [CrossRef]
163. Zommiti, M.; Feuilloley, M.G.J.; Connil, N. Update of Probiotics in Human World: A Nonstop Source of Benefactions till the End of Time. Microorganisms 2020, 8, 1907. [Google Scholar] [CrossRef]
164. Jung, G.W.; Tse, J.E.; Guiha, I.; Rao, J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. J. Cutan. Med. Surg. 2013, 17, 114–122. [Google Scholar] [CrossRef]
165. Al-Ghazzewi, F.H.; Tester, R.F. Effect of konjac glucomannan hydrolysates and probiotics on the growth of the skin bacterium Propionibacterium acnes in vitro. Int. J. Cosmet. Sci. 2010, 32, 139–142. [Google Scholar] [CrossRef]
166. Espinoza-Monje, M.; Campos, J.; Alvarez Villamil, E.; Jerez, A.; DenticeMaidana, S.; Elean, M.; Salva, S.; Kitazawa, H.; Villena, J.; García-Cancino, A. Characterization of Weissellaviridescens UCO-SMC3 as a Potential Probiotic for the Skin: Its Beneficial Role in the Pathogenesis of Acne Vulgaris. Microorganisms 2021, 9, 1486. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
167. Eskesen, D.; Jespersen, L.; Michelsen, B.; Whorwell, P.J.; Müller-Lissner, S.; Morberg, C.M. Effect of the probiotic strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis, BB-12®, on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Br. J. Nutr. 2015, 114, 1638–1646. [Google Scholar] [CrossRef]
168. Soltani, N.; Abbasi, S.; Baghaeifar, S.; Taheri, E.; Farhoudi Sefidan Jadid, M.; Emami, P.; Abolhasani, K.; Aslanshirzadeh, F. Antibacterial and antibiofilm activity of Lactobacillus strains secretome and extraction against Escherichia coli isolated from urinary tract infection. Biotechnol. Rep. 2022, 36, e00760. [Google Scholar] [CrossRef]
169. Nagpal, R.; Wang, S.; Ahmadi, S.; Hayes, J.; Gagliano, J.; Subashchandrabose, S.; Kitzman, D.W.; Becton, T.; Read, R.; Yadav, H. Human-origin probiotic cocktail increases short-chain fatty acid production via modulation of mice and human gut microbiome. Sci. Rep. 2018, 8, 12649. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
170. Cheng, J.; Laitila, A.; Ouwehand, A.C. Bifidobacterium animalis subsp. lactis HN019 Effects on Gut Health: A Review. Front. Nutr. 2021, 8, 790561. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
171. Agrawal, A.; Houghton, L.A.; Morris, J.; Reilly, B.; Guyonnet, D.; Goupil Feuillerat, N.; Schlumberger, A.; Jakob, S.; Whorwell, P.J. Clinical trial: The effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. Aliment. Pharmacol. Ther. 2009, 29, 104–114. [Google Scholar] [CrossRef]
172. Chen, Y.M.; Li, Y.; Wang, X.; Wang, Z.L.; Hou, J.J.; Su, S.; Zhong, W.L.; Xu, X.; Zhang, J.; Wang, B.M.; et al. Effect of Bacillus subtilis, Enterococcus faecium, and Enterococcus faecalis supernatants on serotonin transporter expression in cells and tissues. World J. Gastroenterol. 2022, 28, 532–546. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
173. Szajewska, H.; Hojsak, I. Health benefits of Lactobacillus rhamnosus GG and Bifidobacterium animalis subspecies lactis BB-12 in children. Postgrad. Med. 2020, 132, 441–451. [Google Scholar] [CrossRef]
174. Choi, C.H.; Kwon, J.G.; Kim, S.K.; Myung, S.J.; Park, K.S.; Sohn, C.I.; Rhee, P.L.; Lee, K.J.; Lee, O.Y.; Jung, H.K.; et al. Efficacy of combination therapy with probiotics and mosapride in patients with IBS without diarrhea: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase II trial. Neurogastroenterol. Motil. Off. J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc. 2015, 27, 705–716. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
175. de Moreno de LeBlanc, A.; LeBlanc, J.G. Effect of probiotic administration on the intestinal microbiota, current knowledge and potential applications. World J. Gastroenterol. 2014, 20, 16518–16528. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

176. Zhang, T.; Zhang, C.; Zhang, J.; Sun, F.; Duan, L. Efficacy of Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022, 12, 859967. [Google Scholar] [CrossRef]
177. Johnson, A.C.; Greenwood-Van Meerveld, B.; McRorie, J. Effects of Bifidobacterium infantis 35624 on post-inflammatory visceral hypersensitivity in the rat. Dig. Dis. Sci. 2011, 56, 3179–3186. [Google Scholar] [CrossRef]
178. Tillisch, K.; Labus, J.; Kilpatrick, L.; Jiang, Z.; Stains, J.; Ebrat, B.; Guyonnet, D.; Legrain-Raspaud, S.; Trotin, B.; Naliboff, B.; et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. Gastroenterology 2013, 144, 1394–1401.e4. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
179. Agostini, S.; Goubern, M.; Tondereau, V.; Salvador-Cartier, C.; Bezirard, V.; Lévèque, M.; Keränen, H.; Theodorou, V.; Bourdu-Naturel, S.; Goupil-Feuillerat, N.; et al. A marketed fermented dairy product containing Bifidobacterium lactis CNCM I-2494 suppresses gut hypersensitivity and colonic barrier disruption induced by acute stress in rats. Neurogastroenterol. Motil. Off. J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc. 2012, 24, 376-e172. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
180. Messaoudi, M.; Violle, N.; Bisson, J.F.; Desor, D.; Javelot, H.; Rougeot, C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers. Gut Microbes 2011, 2, 256–261. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
181. Gad, M.; Ravn, P.; Søborg, D.A.; Lund-Jensen, K.; Ouwehand, A.C.; Jensen, S.S. Regulation of the IL-10/IL-12 axis in human dendritic cells with probiotic bacteria. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2011, 63, 93–107. [Google Scholar] [CrossRef]
182. Sommer, F.; Bäckhed, F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. Nat. Rev. Microbiol. 2013, 11, 227–238. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
183. Skoufou, M.; Tsigalou, C.; Vradelis, S.; Bezirtzoglou, E. The Networked Interaction between Probiotics and Intestine in Health and Disease: A Promising Success Story. Microorganisms 2024, 12, 194. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
184. Hemarajata, P.; Versalovic, J. Effects of probiotics on gut microbiota: Mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. Ther. Adv. Gastroenterol. 2013, 6, 39–51. [Google Scholar] [CrossRef]
185. Lebeer, S.; Bron, P.A.; Marco, M.L.; Van Pijkeren, J.P.; O'Connell Motherway, M.; Hill, C.; Pot, B.; Roos, S.; Klaenhammer, T. Identification of probiotic effector molecules: Present state and future perspectives. Curr. Opin. Biotechnol. 2018, 49, 217–223. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
186. Ki Cha, B.; Mun Jung, S.; Hwan Choi, C.; Song, I.D.; Woong Lee, H.; Joon Kim, H.; Hyuk, J.; Kyung Chang, S.; Kim, K.; Chung, W.S.; et al. The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Clin. Gastroenterol. 2012, 46, 220–227. [Google Scholar] [CrossRef]
187. Miller, L.E.; Ouwehand, A.C. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: Meta-analysis of randomized controlled trials. World J. Gastroenterol. 2013, 19, 4718–4725. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
188. Dimidi, E.; Christodoulides, S.; Fragkos, K.C.; Scott, S.M.; Whelan, K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr. 2014, 100, 1075–1084. [Google Scholar] [CrossRef]
189. Zhou, L.; Foster, J.A. Psychobiotics and the gut-brain axis: In the pursuit of happiness. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2015, 11, 715–723. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
190. Bischoff, S.C.; Barbara, G.; Buurman, W.; Ockhuizen, T.; Schulzke, J.D.; Serino, M.; Tilg, H.; Watson, A.; Wells, J.M. Intestinal permeability--a new target for disease prevention and therapy. BMC Gastroenterol. 2014, 14, 189. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

191. Camilleri, M.; Lasch, K.; Zhou, W. Irritable bowel syndrome: Methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2012, 303, G775–G785. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
192. Mitselou, A.; Grammeniatis, V.; Varouktsi, A.; Papadatos, S.S.; Katsanos, K.; Galani, V. Proinflammatory cytokines in irritable bowel syndrome: A comparison with inflammatory bowel disease. Intest. Res. 2020, 18, 115–120. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]