

التطبيقات الجديدة لجراثيم البروبيوتيك في عالم الطب والصيدلة

د.يوسف زريق* ،جوزيان غسان خوري،سارة سماح بيريص**

*(محاضر في كلية الصيدلة , جامعة المنارة , البريد الإلكتروني: yus72@hotmail.com)

** (كلية الصيدلة , جامعة المنارة , البريد الإلكتروني: jozekhoury02@gmail.com, sarahberies@gmail.com)

الملخص:

تُعد جراثيم البروبيوتيك من الكائنات الحية الدقيقة المفيدة التي أثبتت الدراسات الحديثة دورها في تعزيز الصحة والوقاية من الأمراض. ومع تطور البحث العلمي، لم يعد استخدامها مقتصرًا على دعم الفلورا المعوية، بل توسعت تطبيقاتها لتشمل مجالات طبية وصيدلانية متعددة، مثل علاج الاضطرابات الهضمية، دعم المناعة، والتأثير على الجلد والجهاز العصبي. يهدف هذا المشروع إلى تسليط الضوء على التطبيقات الجديدة لجراثيم البروبيوتيك في عالم الطب والصيدلة، واستعراض آليات تأثيرها والاستخدامات السريرية المدعومة علميًا.

Abstract

Probiotics are beneficial microorganisms that recent studies have proven to play a role in promoting health and preventing disease. With the advancement of scientific research, their use is no longer limited to supporting intestinal flora. Their applications have expanded to include various medical and pharmaceutical fields, such as treating digestive disorders, supporting immunity, and affecting the skin and nervous system. This project aims to shed light on the new applications of probiotics in medicine and pharmacology, reviewing their mechanisms of action and scientifically supported clinical uses.

Key words: probiotics, germs, pathology, gut microbiota, ibs, h. pylori, allergy,

Sleep, obesity, viruses, skin, acne, eczema, old age, ngps, medicins, risks

١. مقدمة

تُعد الزمرة الجرثومية الطبيعية في الأمعاء البشرية نظامًا بيئيًا معقدًا يضم تريليونات من الكائنات الحية الدقيقة، بما في ذلك البكتيريا، والفيروسات، والفطريات، وكائنات مجهرية أخرى. وقد تطوّر هذا الميكروبيوم المتنوع مع الإنسان على مر الزمن، حيث يتأثر بعوامل متعددة تشمل علم الفيزيولوجيا، والنظام الغذائي، ونمط الحياة. يستهلك الإنسان يوميًا عددًا كبيرًا من مسببات الأمراض، وعلى رأسها البكتيريا، مما يجعل الحفاظ على توازن الزمرة الجرثومية الطبيعية في الأمعاء أمرًا بالغ الأهمية للصحة العامة.

منذ عدة عقود، استُخدمت الكائنات الحية الدقيقة المعروفة بالبروبيوتيك في العديد من الأنظمة الغذائية نظرًا لآثارها الإيجابية على صحة الإنسان. وقد عرّفت منظمة الأغذية والزراعة للأمم المتحدة (FAO) ومنظمة الصحة العالمية (WHO) في عام 2001 البروبيوتيك بأنها: "كائنات حية دقيقة، عندما تُعطى للمضيف بكميات كافية، تمنحه فوائد صحية". وتم تنقيح هذا التعريف لاحقًا في عام 2014 من قبل لجنة من العلماء في الجمعية العلمية الدولية للبروبيوتيك والبريبايوتيك (ISAPP)، ليشمل نطاقًا أوسع من الميكروبات والتطبيقات، مع الحفاظ على جوهر المفهوم الأساسي للبروبيوتيك.

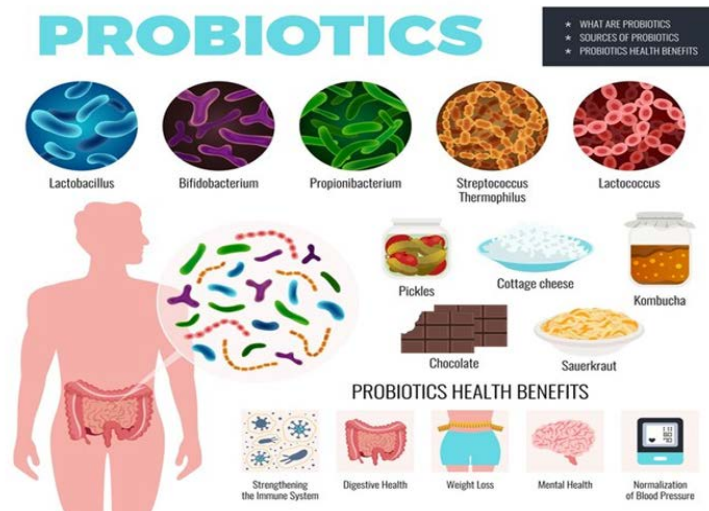
تُعتبر البروبيوتيك مستعمرات من البكتيريا التي تعيش في الأمعاء البشرية، وتؤدي دورًا استقلابيًا فعالًا، لما لها من تأثيرات إيجابية على

الاستقلاب، والوظيفة المناعية، والتوازن العام للجسم. كما تُستخدم البروبيوتيك في العديد من التطبيقات السريرية للوقاية أو المساعدة في علاج حالات صحية مختلفة، مثل الإسهال، متلازمة القولون العصبي، السرطان، ارتفاع ضغط الدم، السكري، التهاب البنكرياس الحاد، عدوى

HELICOBACTER PYLORI، التهاب الرئوي المرتبط بجهاز التنفس الصناعي، وحتى الصداع النصفي. [1.2]

تشمل المصادر الطبيعية للبروبيوتيك البكتيريا الحية والخمائر المفيدة، والتي تتواجد في بعض الأطعمة المخمرة مثل الزبادي، والمخللات،

والجبن، بالإضافة إلى المكملات الغذائية. كما توجد هذه الكائنات أيضًا في الجهاز الهضمي للإنسان وفي جميع أنحاء الجسم. [1.2] تتنوع أنواع البروبيوتيك وتشمل أجناسًا متعددة من البكتيريا والخمائر والفطريات مثل: *Candida*، *Bifidobacterium*، *Lactobacillus*، *Propionibacterium*، *Aspergillus oryzae*، *Leuconostoc*، *Aspergillus niger*، *pintolopesii*، *Streptococcus*، *Bacillus*، *Pediococcus*، *Saccharomyces cerevisiae*، و *Enterococcus*. ومن بين هذه الأجناس، تُستخدم العصيات (LAB) على نطاق واسع، ولا سيما أجناس *Lactobacillus* و *Bifidobacterium*. [3]



شكل يوضح مصادر وأنواع البروبيوتيك

تعمل البروبيوتيك بعدة طرق لتعزيز الصحة، منها تحفيز نمو الميكروبات المفيدة، وتنشيط نمو مسببات الأمراض، وزيادة فعالية استجابة الجسم للمضادات الميكروبية. كما تُسهم في إنتاج المركبات المضادة للميكروبات، ومنع التصاق العوامل الممرضة بالخلايا المعوية. إضافة إلى ذلك، تُظهر البروبيوتيك قدرة على الالتصاق والاستعمار - حتى ولو بشكل مؤقت - داخل جسم الإنسان، مما يعزز من مدة بقائها واستمرارية تأثيرها الوظيفي. ونظرًا للتوسع الملحوظ في التطبيقات الطبية والصيدلانية لجراثيم البروبيوتيك خلال السنوات الأخيرة، تأتي هذه الدراسة لتسلط الضوء على أبرز استخداماتها الحديثة في هذا المجال، وتناقش التحديات التي تواجه اعتمادها سريريًا، إلى جانب استشراف الآفاق المستقبلية لتوظيفها في دعم الصحة والعلاج. [4]

II. الجراثيم، الفيزيولوجيا المرضية والمرض

تُعد البروبيوتيك مكوناً أساسياً من الميكروبيوتا البشرية، وتلعب دوراً محورياً في الحفاظ على التوازن البيولوجي داخل الجسم، خاصة في الجهاز الهضمي. توفر هذه الكائنات الحية الدقيقة فوائد صحية عديدة من خلال مساهمتها في العمليات الاستقلابية، تقوية الحاجز المعوي، وتحفيز الاستجابة المناعية المتوازنة.

إن هذا التفاعل الديناميكي بين البروبيوتيك والبيئة الداخلية للمضيف يُعد أساسياً لصون الصحة العامة. وقد أثبتت الأدلة العلمية أن أي اختلال في هذا التوازن، سواء بسبب عوامل غذائية، بيئية، أو دوائية (مثل المضادات الحيوية)، قد يؤدي إلى اضطرابات فيزيولوجية تسهم في نشوء أمراض متعددة، مثل التهابات الأمعاء، الحساسية، متلازمة القولون العصبي، السمنة، وأمراض المناعة الذاتية. بالإضافة إلى ذلك، هناك دلائل متزايدة تشير إلى أن البروبيوتيك يمكن أن يكون له تأثيرات وقائية وعلاجية في أمراض الجهاز التنفسي، الجلدية، وحتى أمراض القلب والأوعية الدموية، من خلال تعديل الاستجابة المناعية وتقليل الالتهابات الجهازية. تشير الأدلة العلمية إلى أن العادات الغذائية الحديثة، التي تعتمد بشكل كبير على الأطعمة المُصنَّعة وتفتقر إلى الألياف، تؤثر سلباً على تنوع وتوازن البكتيريا النافعة في الأمعاء، مما يؤدي إلى اختلال في التوازن الميكروبي، وهو ما يُسهم في تطور العديد من الأمراض المزمنة. وفي هذا السياق، تظهر البروبيوتيك كمكمل غذائي فعال يساعد في استعادة هذا التوازن، خاصة عند استخدامها مع البريبايوتيك والأطعمة الغنية بالألياف. [5.6]

III. البروبيوتيك حل فعال لمشكلات الهضم وتعزيز صحة الأمعاء

تشير الأدلة الحديثة إلى أن البروبيوتيك يلعب دوراً حاسماً في تغيير تكوين ميكروبيوتا الأمعاء والمساعدة في منع استعمار البكتيريا المسببة للأمراض في الأمعاء وبالتالي مساعدة المضيف في بناء غشاء مخاطي صحي للأمعاء. تتواجد البروبيوتيك في المقام الأول في الأمعاء البشرية وتعمل على تحقيق التوازن بين الميكروبات المعوية. تشمل المستحضرات البكتيرية النشطة الشائعة *Lactobacillus* أو *Bifidobacterium*.

تشمل الوظائف الديناميكية لميكروبيوتا الأمعاء تعديل البيئة الداخلية للمضيف والتأثير على الاستجابة المناعية للمضيف. على سبيل المثال: تُنتج الكائنات الحية الدقيقة المعوية الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (SCFAs)، والتي تعزز وظيفة الحاجز الظهاري وتقلل من الالتهاب. دور آخر لاقت للنظر للبروبيوتيك في المناعة الفطرية والتكيفية لجهاز المناعة البشري على سبيل المثال: يستثير السوط استجابة

مناعية كيميائية وينظم إنتاج الميكروبات للأسواط وهذا بدوره يساعد في الحفاظ على حاجز وتوازن الغشاء المخاطي وباختصار تقاوم الجراثيم المعوية في جسم الإنسان مسببات الأمراض وتحافظ على سلامة حاجز الغشاء المخاطي وتُعزى الآثار المفيدة للبروبيوتيك إلى مقاومة الاستعمار، وإنتاج الأحماض العضوية وإنتاج حمض السلفونات المشبعة بالسكر، والاستبعاد التنافسي لمسببات الأمراض، وتنظيم العبور المعوي، وتقوية حاجز الأمعاء، وتحديد المواد المسرطنة. وقد أظهرت البروبيوتيك تأثيرات واعدة كمكملات غذائية أو علاج مساعد في التخفيف من آثار هذه الأمراض. [7]

يؤدي اضطراب التوازن الطبيعي لميكروبيوم الأمعاء (مجتمع الكائنات الدقيقة المفيدة في الجهاز الهضمي) إلى خلل في وظائف الجهاز الهضمي. ويُعتبر الحاجز المعوي (intestinal barrier) خط الدفاع الأساسي بين محتويات الأمعاء الداخلية ومجرى الدم؛ وأي خلل في سلامته يمكن أن يزيد من نفاذية الأمعاء، وهي الحالة التي تُعرف بالأمعاء المتسربة (leaky gut)، مما يسهّل انتقال المواد الضارة والميكروبات إلى الجسم، وبالتالي قد يؤدي إلى تطور التهابات مزمنة وأمراض جهازية.

داء الأمعاء الالتهابي (Inflammatory Bowel Disease) هو مصطلح يُستخدم للإشارة إلى حالتين رئيسيتين هما: داء كرون (Crohn's disease) والتهاب القولون التقرحي (Ulcerative colitis)، ويتميز كلاهما بوجود التهاب مزمن في أجزاء مختلفة من الجهاز الهضمي. في حال تأخر العلاج، قد يتسبب الالتهاب في تلف دائم لأنسجة القناة الهضمية.

كما يمكن أن تؤدي حالة اختلال التوازن الميكروبي إلى تطور متلازمة القولون العصبي (IBS)، خاصةً عندما تستمر نوبات الإسهال أو العدوى البكتيرية أو التهابات المعدة والأمعاء لفترات طويلة. وفي بعض الحالات، يكون القولون العصبي مرتبطاً بحالة تُعرف بفرط النمو البكتيري في الأمعاء الدقيقة (SIBO: Small Intestinal Bacterial Overgrowth)، وهي حالة يحدث فيها زيادة غير طبيعية في عدد البكتيريا الموجودة في الأمعاء الدقيقة، مما يؤثر سلباً على الهضم والامتصاص. [8.9]

يوفر استهلاك الأطعمة الوظيفية مصدراً مهماً لإمداد الجهاز الهضمي بسلالات البروبيوتيك، مما يساعد في دعم التوازن الميكروبي لدى المضيف. وقد تناولت الأبحاث العلمية دور مزارع البروبيوتيك في الوقاية من الاضطرابات المعوية، والحماية من الأمراض مثل السرطان، وتنشيط الجهاز المناعي، إضافة إلى تقليل أعراض القولون العصبي وغيرها من الفوائد الصحية.

تتأثر الميكروبات البروبيوتكية النشطة بتأثيراتها البيولوجية من خلال عدة آليات، من بينها التنافس على المغذيات اللازمة لبقائها في الأمعاء، مما يعيق التصاق الكائنات الممرضة بالخلايا الظهارية في القناة الهضمية. بالإضافة إلى ذلك، تُنتج هذه البروبيوتيك مركبات مضادة مثل الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (SCFAs)، والبكتيريوسينات، والأحماض العضوية، التي تساهم في تثبيط نمو مسببات الأمراض، وتمنع استعمار الكائنات الانتهازية، كما تُعيق تطور العمليات المسرطنة في جسم الإنسان. [10.11]

تم عزل سلالة بروبيوتيك قادرة على إنتاج كمية كافية من السكريات خارج الخلية (ExoPolySacharides) من نوع Lacticaseibacillus paracasei EPS DA-BACS من عينات براز لأشخاص أصحاء. تم تحليل الخصائص الحيوية المفيدة لهذه السلالة، بما في ذلك تركيب البوليمرات المنتجة ونشاطها كبريبايوتك. وقد أظهرت البوليمرات التي تنتجها السلالة L. Paracasei EPS DA-BACS مظهرًا سطحيًا مميزًا يشير إلى إنتاج مرتفع للسكريات الخارجية، وهو ما يُعرف بارتباطه بفوائد صحية محتملة. وتم تحديد هذه البوليمرات على أنها من نوع الغلوكومانان الرخو، ويساهم هذا التركيب الجزيئي في تعزيز تحمل سلالات البروبيوتيك للبيئة الحمضية، مما يوفر حماية للخلايا الظهارية في ظل ظروف الجهاز الهضمي. كما أفاد الباحثون أن هذه السلالة لا تحتوي على جينات مقاومة للمضادات الحيوية أو عوامل فوعة. ونتيجة لذلك، أظهرت L. Paracasei EPS DA-BACS خصائص مضادة للالتهاب والميكروبات، بالإضافة إلى قدرتها العالية على الالتصاق ببطانة الأمعاء وتحمل الظروف الهضمية، مما يجعلها مرشحة واعدة للاستخدام كعلاج حيوي بروبيوتيكي [12.13.14].

وقد أُبلغ أن سلالات العصيات اللبنية (LAB) تُعد من المنتجات الفعالة للسكريات خارج الخلية (EPSs)، والتي أظهرت فوائد في التحكم ببقاء الميكروبيوتا المعوية. تعمل السكريات الخارجية كبريبايوتكس ومصدر للطاقة، مما يدعم نمو واستعمار البكتيريا المعوية عن طريق تزويدها بالعناصر الغذائية. [15]

تمت دراسة السكريات الخارجية التي تفرزها سلالة من بكتيريا LAB تم عزلها من عينة ألبان وتم تحديدها على أنها *Lactocaseibacillus* paracasei subsp. Paracasei BGSJ2-8، وذلك من حيث قدرتها على الالتصاق بخلايا الظهارة المعوية. وأكدت النتائج أن هذه السكريات ساعدت في تقليل ارتباط *Escherichia coli* بخلايا Caco-2.

وأشار الباحثون إلى أن وجود السكريات الخارجية على سطح بكتيريا *Lactobacilli* قد عزز من التفاعل بين الخلايا البكتيرية وظهارة الأمعاء، وقد تحقق هذا فقط من خلال التصاق الخلايا البروبيوتكية بظهارة الأمعاء واستعمارها الفعّال للجهاز الهضمي.

كما تمت دراسة التغيرات في قدرة الالتصاق لدى بكتيريا *Lactobacillus* بعد زراعتها في وسط يحتوي على الحليب المُعزّر باللاكتوفوسفوليبين. وأظهرت النتائج زيادة في التصاق الخلايا البكتيرية بخلايا Caco-2، وقد استند هذا النشاط الحيوي إلى التعبير عن الجينات المرتبطة بالالتصاق EF-TU وCnb.

وفي دراسة أخرى أجراها Wang وزملاؤه [16]، تم وصف الخصائص الفيزيائية الكيميائية والقدرة على الالتصاق بالجهاز الهضمي لأغشية نانوية مغلقة ببروتينات الطبقة السطحية (S-layer) باستخدام سلالة من الزمرة الجرثومية الطبيعية للامعاء من *Lactobacillus .helveticus* [16]

يتزايد الاهتمام بالبحث في استخدام البروبيوتيك لعلاج الإسهال المرتبط بالمضادات الحيوية، وذلك نتيجة لتزايد انتشاره والعبء الذي يُسببه على أنظمة الرعاية الصحية.

يُعد الإسهال المرتبط بالمضادات الحيوية أحد التأثيرات الجانبية الشائعة لاستخدام هذه الأدوية، حيث يُصيب ما يصل إلى ثلث المرضى الذين يتلقون العلاج بالمضادات الحيوية. [17.18.19]

تتعدد طرق علاج داء الأمعاء الالتهابي (Inflammatory Bowel Disease)، وتشمل الأدوية التقليدية مثل الأمينوساليسيلات، الكورتيكوستيرويدات (CSs)، المُعدلات المناعية (مثل الثيوبورينات والميثوتركسات ومثبطات الكالسينيورين)، والعلاجات البيولوجية (مثل مثبطات TNF، IL-12/23، ومضادات الإنترغرين)، بالإضافة إلى الجراحة والعلاج بالبروبيوتيك والبريبوتيك.

لكن العديد من هذه العلاجات يرافقها آثار جانبية أو معدلات نكس عالية، مما يحد من استخدامها. على سبيل المثال، الأمينوساليسيلات فعاليتها محل جدل وتُسبب أعراضًا خفيفة مثل الإسهال والغثان، وفي بعض الحالات الشديدة العقم أو فقر الدم.

مؤخرًا، أصبح تعديل الزمرة الجرثومية الطبيعية في الأمعاء عبر البروبيوتيك والبريبوتيك خيارًا واعدًا. البروبيوتيك تساعد في علاج IBD من خلال خصائصها المضادة للأكسدة، وتنظيم توازن الميكروبيوتا، وتثبيط الالتهاب، وتعزيز الحاجز المعوي.

أما البريبوتيك، فله دور في دعم البكتيريا النافعة وتثبيط نمو الميكروبات الضارة، عبر تأثيره على جهاز المناعة والنظام التأكسدي. ما يشير إلى إمكانات كبيرة لتطويرهما كعلاجات مستقبلية فعالة وآمنة.

وقد تم إثبات الفعالية العلاجية للبروبيوتيك في حالات التهاب القولون التقرحي (UC) لدى كل من الحيوانات والبشر، حيث تبين أن بعض السلالات مثل *Lactobacillus rhamnosus* GG و *Escherichia coli* Nissle 1917 تساهم في تحسين الأعراض وتقليل معدل الانتكاسات. تعمل هذه السلالات من خلال آليات متعددة تشمل تعزيز سلامة الحاجز المعوي، وتعديل إنتاج السيتوكينات، وتثبيط البكتيريا الممرضة، وتنظيم الجهاز المناعي على مستوى الخلايا التائية والبلاعم. لذلك، فإن التدخلات العلاجية باستخدام البروبيوتيك قد تمثل خيارًا واعدًا وآمنًا في علاج التهاب القولون التقرحي، خاصة عند استخدامها كعلاج مساعد إلى جانب الأدوية التقليدية. وتُظهر الأدلة المتزايدة أن

استخدام البروبيوتيك لا يقتصر فقط على تخفيف الأعراض، بل يمكن أن يساهم أيضًا في تحسين التوازن الميكروبي المعوي على المدى الطويل، مما يدعم استقرار المرض ويقلل من احتمالية الانتكاسات المستقبلية. [20]

أظهرت البروبيوتيك اهتمامًا متزايدًا في السنوات الأخيرة كعوامل مساعدة في معالجة العدوى بـ *Helicobacter Pylori*، نظرًا لتأثيراتها المتعددة التي يمكن أن تساهم في تعزيز فعالية العلاج وتقليل آثاره الجانبية. ورغم أن البروبيوتيك لا يُستخدم كبديل مباشر للعلاج الثلاثي أو الرباعي التقليدي، إلا أن دراسات حديثة أكدت أن إضافته إلى النظام العلاجي قد يؤدي إلى تحسين معدل الاستئصال الكلي بنسبة ملحوظة، بالإضافة إلى تقليل الأعراض الجانبية المرتبطة بالصادات الحيوية، مثل الإسهال والغثيان والانتفاخ. هذه النتائج تعكس أهمية التوازن الميكروبي في نجاح العلاج، حيث تساهم البروبيوتيك في إعادة تشكيل بيئة الأمعاء بشكل يدعم الاستجابة المناعية ويخفف من الالتهاب المرتبط بالعدوى. [21.22]

١٧. تأثير البروبيوتيك على الجهاز المناعي وتطبيقاتها في تعزيز المناعة والوقاية من الأمراض

تلعب البروبيوتيك دورًا مهمًا في دعم وتعزيز نظام الدفاع المناعي المخاطي في الأمعاء، مما يساهم في تقليل خطر تسرب مسببات الأمراض عبر الخلايا الظهارية المعوية. وتساهم هذه الكائنات الحية الدقيقة في تنشيط كل من المناعة الفطرية (الطبيعية) والمكتسبة لدى الجسم المضيف، من خلال دعم عملية تمايز الخلايا التائية (T cells)، وتنظيم مستويات السيتوكينات (وهي جزيئات إشارات تنظم الاستجابة المناعية)، وزيادة إنتاج الخلايا المنتجة للأجسام المضادة من نوع IgA⁺، وهي أجسام مضادة تلعب دورًا أساسيًا في المناعة المخاطية في الدراسات التي أجريت على نماذج حيوانية، وُجد أن بعض أنواع البروبيوتيك، مثل بيفيدوباكتريوم لونغوم (*Bifidobacterium longum*) وبيفيدوباكتريوم إنفانتيس (*Bifidobacterium infantis*)، ترفع من مستويات الإنترلوكين-10 (IL-10)، وهو سيتوكين مضاد للالتهاب، وتثبط في الوقت نفسه مستويات كل من IL-12 و IL-17 و IL-23، من خلال تعزيز التعبير عن الخلايا للمفاوية المنظمة FOXP3+ وتحفيز تمايز الخلايا التائية.

ومن الجدير بالذكر أن للبروبيوتيك أيضًا دورًا في تنظيم التوازن بين أنواع الخلايا التائية الفرعية في حالات الحساسية، حيث يساهم في تحويل الاستجابة المناعية من النمط Th2 إلى النمط Th1، مما يؤدي إلى تقليل شدة أعراض الحساسية.

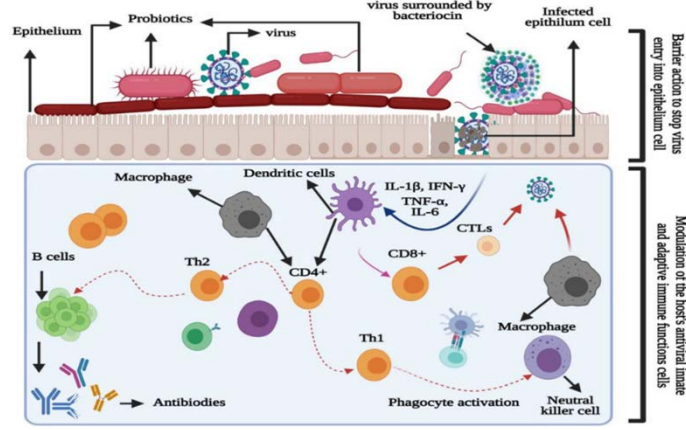
تؤدي الخلايا للمفاوية الفطرية (Innate lymphoid cells – ILCs) دورًا مهمًا في تنظيم التفاعل بين الخلايا الظهارية، والميكروبات المعوية، والجهاز المناعي التكيفي. وتُعد الخلايا للمفاوية من المجموعة الثالثة (ILC3) من المكونات الأساسية في الأنسجة المخاطية، حيث تنتج السيتوكينات IL-22 و IL-17A، التي تساهم في تعزيز الحماية المخاطية والاستجابة المناعية.

وقد ثبت أيضًا أن البروبيوتيك يحفز دورة إنتاج IgA، وهو جسم مضاد مهم في المناعة المخاطية، يعزز نضج الجهاز المناعي الخلطي، يزيد من أعداد الخلايا البلعمية والخلايا الشجرية، وهما من العناصر الأساسية في الجهاز المناعي، حيث تقومان بتحديد مسببات الأمراض والتخلص منها.

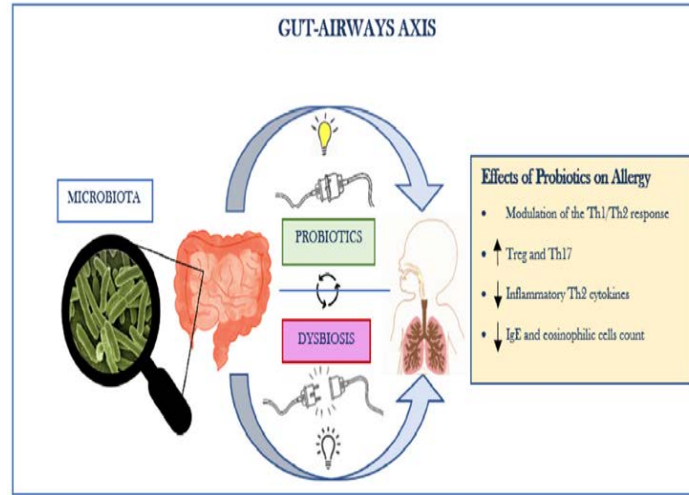
كما يمكن للخلايا الشجرية أن تهاجر إلى الأنسجة للمفاوية المرتبطة بالغشاء المخاطي، أو تمر إلى العقد للمفاوية عبر الحاجز المعوي لتقديم المستضدات.

في إحدى الدراسات، أظهرت بعض سلالات *Lactobacillus* تحفيزًا لاستجابة التهابية في الخلايا البلعمية داخل المختبر، عبر: إنتاج السيتوكينات، تنظيم تكوين أنواع الأكسجين التفاعلية، تنشيط مسار مستقبل TLR2.. [23]

شكل يوضح وظائف البروبيوتيك في تعديل المناعة



تلعب ميكروبات الأمعاء دورًا جزئيًا في تحفيز الجهاز المناعي، ويُعتقد أن التركيبة الخاصة للميكروبيوم المعوي قد تؤثر على خطر الإصابة بأمراض التحسس. ويُنظر حاليًا إلى البروبيوتيك كخيار واعد لتعديل هذه الاضطرابات، نظرًا لقدرتها على: تحفيز إنتاج الغلوبولين المناعي (IgA) في الأغشية المخاطية. تنشيط الخلايا التائية والخلايا البائية النوعية لمسببات الحساسية. تُعد هذه التفاعلات من العمليات المعقدة التي تتضمن شبكة متداخلة من الجينات، ومستقبلات (TLRs (Toll-like receptors، وجزيئات الإشارة، بالإضافة إلى تعزيز الاستجابات المناعية المعوية المرتبطة بـ IgA [67.68]. وقد أظهرت العديد من الدراسات المخبرية، والدراسات التي أجريت على الحيوانات، فضلاً عن التجارب السريرية العشوائية، تأثيرات إيجابية للبروبيوتيك في الوقاية من أمراض الحساسية والتقليل من شدتها.



فعلى سبيل المثال، في نموذج الجلد التأتبي المحفّز بواسطة غبار المنزل وثنائي نيتروكلوروبنزين، أدى العلاج بمزيج من سلالات البروبيوتيك التالية:

Lactobacillus casei ، *Lactobacillus reuteri* ، *Bifidobacterium bifidum* ، *Streptococcus thermophilus* ، *Lactobacillus acidophilus*.

إلى زيادة الخلايا التائية المنظمة (CD4⁺FOXP3⁺ Treg)، بالتزامن مع تحسن في الأعراض السريرية، شمل ذلك انخفاضاً في: مستويات IgE الكلي والنوعي السيتوكينات الالتهابية: IL-4، IL-5، و IL-13

[24]

تشير الأدلة التجريبية الحديثة إلى أن العلاقة بين النوم والمناعة هي علاقة تبادلية؛ فالنوم ينظم العمليات الالتهابية في الجسم. فعلى سبيل المثال، كشفت دراسة تم فيها قياس الإيقاع اليومي لعدة مؤشرات مناعية على مدار 24 ساعة، أن سوء جودة النوم يؤدي إلى: زيادة مستويات السيتوكين الالتهابي IL-6 أثناء النوم، انخفاض في إفراز هرمون النمو بنسبة تصل إلى 50% عند الحرمان التام من النوم الليلي.

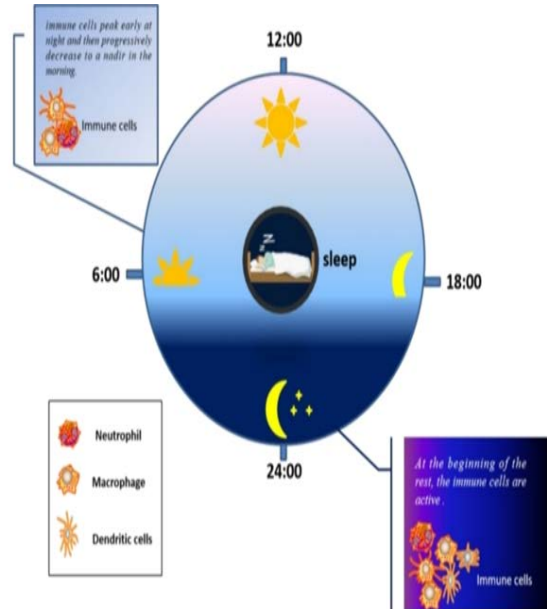
تشير الأدلة المتزايدة إلى أن تنوع النظام الغذائي أو تناول البروبيوتيك قد يساعد في تنظيم الميكروبات المعوية، مما يعزز مناعة الجسم ويحسن جودة النوم.

في السنوات الأخيرة، أثبتت الدراسات أن النوم يرتبط ارتباطاً وثيقاً بتنوع البكتيريا المعوية. فعلى سبيل المثال: أظهرت دراسة لـ Smith وآخرين أن الحرمان المزمن من النوم يؤدي إلى اختلال تركيبة الفلورا المعوية، في حين أن جودة النوم العالية ومدة النوم الكافية ترتبط بزيادة هذا التنوع. وُجد أيضاً أن التحكم في النوم على المدى القصير له تأثير محدود على تنوع الميكروبيوم، لكن تغيرات التنوع الميكروبي تؤثر على النوم على المدى الطويل وبالتالي، خلص الباحثون إلى أن تنوع الميكروبيوم يدعم نوماً صحياً. كما بينت دراسة أخرى أن زرع ميكروبات البراز (FMT) لتنظيم الميكروبيوم قد يحسن كفاءة النوم، مما يفتح المجال أمام استراتيجيات جديدة للتدخل في اضطرابات النوم عبر تنظيم البكتيريا المعوية.

أظهرت تجارب أن العلاج بسلالة *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) يُحسن مدة النوم وجودته لدى المرضى. كل هذه النتائج

تدعم وجود علاقة ثنائية الاتجاه بين النوم والميكروبيوم المعوي. [25.26]

شكل يوضح العلاقة بين الجهاز المناعي والنوم



توضح الأدلة العلمية الحديثة وجود علاقة تفاعلية وثيقة بين البكتيريا المعوية والجهاز المناعي؛ حيث تلعب هذه الميكروبات دوراً مهماً في ضبط الاستجابات المناعية وفي تطوّر السمنة.

استخدم الباحثون تقنيات التسلسل الجيني لتحليل عينات براز من مرضى يعانون من السمنة المفرطة، وقارنوها بعينات من متطوعين نحيفين. وُجد أن: المرضى المصابين بالسمنة لديهم نسبة أقل من البكتيريا العصوية (Bacteroidetes) ونسبة أعلى من البكتيريا المتفطرية أو العجيرية (Firmicutes)، مما يشير إلى أن اختلال نسبة Firmicutes/Bacteroidetes قد يكون مرتبطاً بزيادة احتمالية الإصابة بالسمنة. وفي تجربة محورية أخرى، تم زرع ميكروبات أعور طبيعية من فئران مصابة بالسمنة في فئران بالغة خالية من الجراثيم (germ-free). وبعد أسبوعين فقط، وعلى الرغم من انخفاض استهلاك الطعام، لوحظ أن هذه الفئران: حافظت على زيادة بنسبة 60% في مقاومة الإنسولين وارتفاع في نسبة الدهون في الجسم.

تُظهر هذه النتائج بوضوح أن للبكتيريا المعوية دوراً مهماً في تطوّر السمنة، وبالتالي، في تنظيم الالتهاب الموضعي في الأنسجة الدهنية. [27] ، أوضحت دراسة أن تناول البروبيوتيك عن طريق الفم قلل من شدة أعراض التهابات الجهاز التنفسي وسرّع من التعافي. البروبيوتيك لا يقتل الفيروسات بشكل مباشر، لكنه يعمل من خلال: تنشيط الجهاز المناعي الفطري والمكتسب (مثل زيادة إنتاج السيتوكينات والإنترفيرون)، تعزيز الحاجز المخاطي في الجهاز التنفسي، مما يقلل من التصاق الفيروسات، تنظيم الاستجابة المناعية بحيث تكون فعالة دون أن تؤدي إلى فرط الالتهاب، زيادة إنتاج الأجسام المضادة IgA في الأغشية المخاطية (الفم، الأنف، الرئة). بعض السلالات التي أظهرت فعالية تشمل: Lactobacillus GG، Lactobacillus casei، Bifidobacterium lactis، Lactobacillus plantarum.

تساهم هذه السلالات في تحفيز المناعة المخاطية وتقصير مدة المرض. [28]

٧. دور البروبيوتيك في صحة الجلد والأمراض الجلدية

تُعد البشرة أكبر عضو في جسم الإنسان، وتلعب دوراً محورياً في الحفاظ على التوازن الداخلي (الهوميوستاز)، من خلال تنظيم الرطوبة، حرارة الجسم، والمناعة الموضعية. كما تشكل حاجزاً دفاعياً ضد العوامل البيئية مثل الميكروبات، الأشعة فوق البنفسجية، الملوثات، والمواد الكيميائية. غير أن هذه العوامل قد تسهم في تطور أمراض جلدية مزمنة مثل الإكزيما، حب الشباب، الصدفية، الجروح، والعدوى، مما يُضعف من الوظيفة الوقائية للجلد ويؤثر سلباً على جودة حياة المرضى.

في هذا السياق، برزت البروبيوتيك، والبوستبيوتيك المشتقة منها، كنهج علاجي واعد في علاج التهابات الجلدية المزمنة والجروح، بفضل قدرتها على التفاعل مع ميكروبيوم الجلد وتنظيم الاستجابة المناعية الموضعية. تسهم هذه الكائنات الحية المفيدة في تعزيز الحاجز الجلدي، تقليل الالتهاب، وتحسين أعراض أمراض مثل حب الشباب، الإكزيما، الصدفية، والتهاب الجلد.

أظهرت النتائج فعالية البروبيوتيك الموضعية في حالات مثل الصدفية والتهاب الجلد التأتبي. على سبيل المثال، أظهر مستخلص من بكتيريا *Latilactobacillus sakei* قدرة على تقليل الالتهاب الجلدي المشابه للصدفية في الفئران،

[29.30]

تشير الأبحاث الحديثة إلى دور محور الأمعاء-الجلد في تطور حب الشباب، حيث أظهرت الدراسات اختلالاً في توازن الزمرة الجرثومية الطبيعية للأمعاء لدى المرضى، مع انخفاض تنوع البكتيريا المنتجة لـ SCFAs، ما يؤثر على المناعة الموضعية وسلامة الغشاء المخاطي المعوي. [31.32]

أظهرت بعض الدراسات أن تناول مكملات البروبيوتيك من قبل الأمهات الحوامل أو الأطفال الرضع قد يقلل من خطر الإصابة بالأكزيما أو يخفف من شدتها. يعود ذلك إلى دور البروبيوتيك في تقوية الحاجز المناعي وتقليل الالتهاب، مما ينعكس إيجاباً على أعراض الأكزيما مثل الحكة، الجفاف، والاحمرار. [33.34]

تُظهر دراسات أولية أن البروبيوتيك يمكن أن يعزز إنتاج الكولاجين، يُقلل من الالتهاب، ويُحسن ترطيب الجلد، مما يبطل من عملية الشيخوخة. على سبيل المثال، أظهرت سلالة *Lactobacillus plantarum* HY7714 قدرة على تحسين مرونة الجلد وتقليل التجاعيد، بينما أظهر استخدام رذاذ يحتوي على *Nitrosomonas eutropha* تحسناً في تصبغات البشرة. [35.36]

VI. دور البروبيوتيك في تطوير أدوية جديدة

مع التقدم في تقنيات تحليل الجينوم البشري وزراعة الميكروبات المعوية وزرع البراز الميكروبي، تم التعرف على أنواع جديدة من الميكروبات، وتم عزلها ودراساتها بشكل أعمق. نتيجة لذلك، ظهرت بروبيوتيكات جديدة تُعرف بـ "بروبيوتيكات الجيل التالي" (New Generation Probiotics)، مثل *Akkermansia muciniphila* و *Faecalibacterium prausnitzii* وغيرها.

مستحضرات البروبيوتيك الحديثة (NGPs) تحتاج لتجارب ما قبل سريرية وسريرية صارمة للتأكد من أمانها وفعاليتها، لا تزال طرق إنتاجها وتوصيلها وتقييمها تخضع للأبحاث والتطوير. يتم العزل والتصنيف باستخدام تقنيات وراثية وخصائص ظاهرية، منها تحليل *S rRNA16* يصعب اختيار السلالات الأمثل بسبب التنوع الكبير، يجب أن تكون آمنة ولها فوائد مثبتة. تواجه البروبيوتيك ظروفًا قاسية مثل الحموضة العالية والأملاح الصفراوية كثير من السلالات حساسة للحرارة، pH، والأوكسجين، ما يؤثر على فعاليتها صعوبة في نقل ظروف المختبر إلى الإنتاج الصناعي، قد تتطلب السلالات المغذية الخاصة أو بيئة نمو معينة. من التحديات الحفاظ على فاعلية البروبيوتيك وخصائصه الحيوية خلال فترة التخزين والتوزيع، الحاجة لتقنيات استنبات متقدمة، أدوات تحرير جيني دقيقة، وتقنيات تسلسل جينومي ميسورة الكلفة، ضرورة إجراء تجارب ما قبل سريرية وسريرية لإثبات السلامة والفعالية.

استخدام الكائنات المعدلة وراثيًا (Genetically Modified Organisms) يطرح تحديات تنظيمية وأخلاقية، اللوائح في أوروبا وأمريكا ما زالت غير موحدة، مما يعيق تسويق المنتجات.

هناك دراسات حيوانية أظهرت أن بعض سلالات البروبيوتيك (مثل *Lactobacillus plantarum* و *Bifidobacterium bifidum*) تقلل من تطور سرطان القولون.

سلالات واحدة مثل *Akkermansia muciniphila* أثبتت فاعلية في تعزيز الاستجابة للعلاج المناعي للسرطان (Anti-PD1).

بروبيوتيك مثل *L. Plantarum* و *L. acidophilus* أظهرت تأثيراً في تحفيز موت خلايا سرطان الثدي والمعدة، والتقليل من نشاط جينات سرطانية.

تم تطوير بروبيوتيك معدلة وراثيًا لعلاج أمراض متعددة مثل:

التهاب الأمعاء (IBD): مثل بكتيريا *E. Coli Nissle 1917* المعدلة لإنتاج مواد تعزز سلامة الحاجز المعوي وتقلل الالتهاب (مثل IL-10 وبعض البروتينات المناعية).

استخدام بكتيريا معدلة لإنتاج إنزيمات أو مركبات تحول فضلات الأورام إلى مواد تعزز المناعة ضد السرطان.

بكتيريا *Salmonella* المعدلة تستخدم كناقل حي لعوامل مضادة للأورام وتستطيع التوطن في الأورام بدقة عالية.

تجارب سريرية بدأت بالفعل، مثل تجربة سريرية عام 2006 على *Lacto coccus lactis* المعدلة، والتي أظهرت أمان وفعالية أولية.

تشير الأبحاث إلى أن البروبيوتيك يمكن أن يحسن من فعالية بعض العلاجات الدوائية التقليدية، خاصة في علاج العدوى البكتيرية المزمنة مثل جرثومة المعدة (*Helicobacter pylori*). أظهرت عدة دراسات تحليلية أن إضافة البروبيوتيك وبالأخص (*Enterogemina*) إلى العلاج الثلاثي التقليدي يزيد من نسب القضاء على الجرثومة، كما يقلل من الأعراض الجانبية المصاحبة للعلاج مثل الإسهال والغثيان. معظم منتجات البروبيوتيك المتوفرة حالياً تُسوّق كمكملات غذائية وليست أدوية رسمية معتمدة إلا في حالات نادرة جداً. السوق يشهد طفرة في الأبحاث والتطوير، وهناك منتجات في طور الدراسة أو التجارب السريرية للترخيص كأدوية رسمية، لكن التنظيم القانوني لا يزال متبايناً بين الدول وغالباً ما يتم التعامل مع البروبيوتيك كمنتجات غذائية وليست أدوية خاضعة للمعايير الدوائية الصارمة. [37]

VI. المخاطر المحتملة والمتوقعة عند استخدام البروبيوتيك

بينما تحمل البروبيوتيك إمكانات كبيرة في تحسين الصحة العامة ومعالجة مجموعة متنوعة من الأمراض، فإن الاستخدام الأمثل لها يتطلب توازناً دقيقاً بين الابتكار العلمي والاحتياطات التنظيمية لضمان سلامة وفعالية هذه الكائنات الدقيقة في التطبيقات السريرية. حيث توجد مخاطر محتملة، خاصة عند استخدامها بشكل غير مناسب أو في فئات سكانية معينة. من بين هذه المخاطر، إمكانية انتقال الجينات المقاومة للمضادات الحيوية من البروبيوتيك إلى البكتيريا الممرضة في الأمعاء، مما قد يسهم في زيادة مقاومة المضادات الحيوية كما تم الإبلاغ عن حالات نادرة من العدوى الغازية، مثل تسمم الدم، خاصة لدى الأطفال الخدج أو الأفراد ذوي المناعة الضعيفة. تُظهر هذه التحديات الحاجة إلى مزيد من الأبحاث لفهم أفضل للآليات التي تعمل بها البروبيوتيك، وتحديد الجرعات المناسبة، وتقييم سلامتها وفعاليتها في مختلف الفئات السكانية. كما يجب تطوير معايير تنظيمية صارمة لضمان جودة وسلامة منتجات البروبيوتيك المتاحة في السوق. [38,39]

VII. الخاتمة

دمج البروبيوتيك في العلاج الدوائي يعتبر مجاًلاً واعداً ومبشراً، إذ يمكن أن يحسن نتائج العلاج التقليدي ويقلل من الآثار الجانبية. لكن ما زال المجال بحاجة للمزيد من الدراسات السريرية لتحديد الأنواع والجرعات المثلى لكل حالة مرضية، وفهم جميع التداخلات الممكنة مع الأدوية التقليدية. معظم منتجات البروبيوتيك المتوفرة حالياً تُسوّق كمكملات غذائية وليست أدوية رسمية معتمدة إلا في حالات نادرة جداً. السوق يشهد طفرة في الأبحاث والتطوير، وهناك منتجات في طور الدراسة أو التجارب السريرية للترخيص كأدوية رسمية، لكن التنظيم القانوني لا يزال متبايناً بين الدول وأغالباً ما يتم التعامل مع البروبيوتيك كمنتجات غذائية وليست أدوية خاضعة للمعايير الدوائية الصارمة. أما الزمر الجرثومية الطبيعية من الجيل الجديد، لم تعد فقط مكملات صحية، بل أصبحت مرشحة بقوة لتكون جزءاً من العلاجات الدوائية المستقبلية بفضل إمكاناتها البيولوجية الدقيقة واستهدافها المباشر للأمراض المزمنة والمعقدة.

المراجع

- [1]. 1. Kumar, R.; Sood, U.; Gupta, V.; Singh, M.; Scaria, J.; Lal, R. Recent advancements in the development of modern probiotics for restoring human gut microbiome dysbiosis. *Indian J. Microbiol.* 2020, 60, 12–25. [CrossRef]
- [2]. 2.A. Ghasemian, M. Eslami, M. Shafiei, S. Najafipour, A. Rajabi, Probiotics and their increasing importance in human health and and infection control, *Rev. Med.Microbiol.* 29 (4) (2018) 153–158.
- [3]. 3.Zheng, J.; Wittouck, S.; Salvetti, E.; Franz, C.; Harris, H.M.B.; Mattarelli, P.; O'Toole, P.W.; Pot, B.; Vandamme, P.; Walter, J.; et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2020, 70, 2782–2858. [CrossRef]

- [4]. 4.Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK: Potential uses of probiotics in clinical practice. Clin Microbiol Rev. 2003, 16:658-672. 10.1128/CMR.16.4.658-672.2003
- [5]. 5.Renz H, Brandtzaeg P, Hornef M. The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. Nat Rev Immunol (2012) 12:9–23. [doi: 10.1038/nri3112](https://doi.org/10.1038/nri3112)
- [6]. 6.Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, Thijs C, Zimmermann K, Lau S, et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. J Allergy Clin Immunol (2013) 132(3):601–607.e8. [doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.043](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.043)
- [7]. 7.Pereira, F.C.; Wasmund, K.; Cobankovic, I.; Jehmlich, N.; Herbold, C.W.; Lee, K.S.; Sziranyi, B.; Vesely, C.; Decker, T.; Stocker, R.; et al. Rational design of a microbial consortium of mucosal sugar utilizers reduces Clostridiodes difficile colonization. Nat. Commun. 2020, 11, 5104. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- [8]. 8.Cani, P.D.; Osto, M.; Geurts, L.; Everard, A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. Gut Microbes 2012, 3, 279–288. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- [9]. 9.Fischbach, M.A. Microbiome: Focus on Causation and Mechanism. Cell 2018, 174, 785–790. [[CrossRef](#)]
- [10]. 10.Kho, Z.Y.; Lal, S.K. The Human Gut Microbiome—A Potential Controller of Wellness and Disease. Front. Microbiol. 2018, 9, 1835. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- [11]. 11.Lin, C.; Cai, X.; Zhang, J.; Wang, W.; Sheng, Q.; Hua, H.; Zhou, X. Role of gut microbiota in the development and treatment of colorectal cancer. Digestion 2019, 100, 72–78. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] colorectal cancer. Digestion 2019, 100, 72–78. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- [12]. 12.Seale, J.; Millar, M. Probiotics: A new frontier for infection control. J. Hosp. Infect. 2013, 84, 1–4. [[CrossRef](#)]
- [13]. 13.Lee, M.-G.; Joeng, H.; Shin, J.; Kim, S.; Lee, C.; Song, Y.; Lee, B.-H.; Park, H.-G.; Lee, T.-H.; Jiang, H.-H.; et al. Potential Probiotic Properties of Exopolysaccharide-Producing Lactocaseibacillus paracasei EPS DA-BACS and Prebiotic Activity of Its Exopolysaccharide. Microorganisms 2022, 10, 2431. [[CrossRef](#)]
- [14]. 14.Di Luccia, B.; Mazzoli, A.; Cancelliere, R.; Crescenzo, R.; Ferrandino, I.; Monaco, A.; Bucci, A.; Naclerio, G.; Iossa, S.; Ricca, E.; et al. Lactobacillus gasseri SF1183 protects the in-testinal epithelium and prevents colitis symptoms in vivo. J. Funct. Foods 2018, 42, 195–202. [[CrossRef](#)]
- [15]. 15.Cani, P.D.; Osto, M.; Geurts, L.; Everard, A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. Gut Microbes 2012, 3, 279–288. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- [16]. 16.Živković, M.; Miljković, M.; Ruas-Madiedo, P.; Markelić, M.; Veljović, K.; Tolinački, M.; Soković, S.; Korać, A.; Golić, N. EPS-SJ Exopolysaccharide Produced by the Strain Lactobacillus paracasei subsp. paracasei BGSJ2-8 is Involved in Adhesion to Epithelial Intestinal Cells and Decrease on E. Coli Association to Caco-2 Cells. Front. Microbiol. 2016, 7, 286. [[CrossRef](#)]
- [17]. 17.Ianiro, G.; Tilg, H.; Gasbarrini, A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: Between good and evil. Gut 2016, 65, 1906–1915. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- [18]. 18.Mekonnen, S.A.; Merenstein, D.; Fraser, C.M.; Marco, M.L. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. Curr. Opin. Biotechnol. 2020, 61, 226–234. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- [19]. 19.Silverman, M.A.; Konnikova, L.; Gerber, J.S. Impact of Antibiotics on Necrotizing Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea. Gastroenterol. Clin. N. Am. 2017, 46, 61–76. [[CrossRef](#)]
- [20]. 20.Wu J, Cui S, Tang X, Zhang Q, Jin Y, Zhao J, et al. Bifidobacterium longum CCFM1206 promotes the Biotransformation of Glucoraphanin to Sulforaphane that contributes to amelioration of Dextran-Sulfate-Sodium-Induced Colitis in mice. J Agric Food Chem. 2023;71(2):1100–12.
- [21]. 21.Wang Y, Zhang Y, Su T, Jiang T, Li X, Liu Y. Role of Probiotics in Helicobacter pylori Eradication: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Heliyon. 2024;10(5): e28428. [doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e28428](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28428)
- [22]. 22.Wang J, Ren X, Liu X, et al. The role of probiotics in treatment of Helicobacter pylori infection: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterol Res Pract. 2021; 2021:5597247. [doi: 10.1155/2021/5597247](https://doi.org/10.1155/2021/5597247).
- [23]. 23.Kamada, N.; Seo, S.U.; Chen, G.Y.; Nunez, G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. Nat. Rev. Immunol. 2013, 13, 321–335. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- [24]. 24.<https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.04.00525>.Motivala, S.J.; Irwin, M.R. Sleep and immunity: Cytokine pathways linking sleep and health outcomes. Curr. Dir. Psychol. Sci.2007, 16, 21–25. [[CrossRef](#)]
- [25]. 25.Prather, A.A. Sleep, stress, and immunity. Sleep Health 2019. [[CrossRef](#)]
- [26]. 26.Aoun, A.; Darwish, F.; Hamod, N. The influence of the gut microbiome on obesity in adults and the role of probiotics, prebiotics, and synbiotics for weight loss. Prev. Nutr. Food Sci. 2020, 25, 113–123. [[CrossRef](#)]
- [27]. 27.John, G.K.; Mullin, G.E. The gut microbiome and obesity. Curr. Oncol. Rep. 2016, 18, 45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- [28]. 28.Nirwati, H. et al. Norovirus and rotavirus infections in children less than five years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Indonesia. Arch. Virol. 164, 1515–1525. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04215-y>(2019) 29. Onwuliri, V.; Agbakoba, N.R. ;

- [29]. 29 .Anukam, K.C. Topical Cream Containing Live Lactobacilli Decreases Malodor-Producing Bacteria and Downregulates Genes Encoding PLP-Dependent Enzymes on the Axillary Skin Microbiome of Healthy Adult Nigerians. J. Cosmet. Dermatol. 2021, 20, 2989–2998. [Google Scholar] [CrossRef]
- [30]. 30 .Khmaladze, I.; Butler, É.; Fabre, S.; Gillbro, J.M. Lactobacillus Reuteri DSM 17938—A Comparative Study on the Effect of Probiotics and Lysates on Human Skin. Exp. Dermatol. 2019, 28, 822–828. [Google Scholar] [CrossRef]
- [31]. 31.4 Sánchez-Pellicer P, Navarro-Moratalla L, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Agüera-Santos J, Navarro-López V. Acne, microbiome, and probiotics: the gut–skin axis. Microorganisms 2022; 10: 1303. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [32]. 32.7 Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. Clin Cosmet Investig Dermatol 2015; 8: 371–388. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [33]. 33 .Kim and Yosipovitch, 2022 <https://www.mdpi.com/2076-2607/12/10/2010>
- [34]. 34 .Lee and Kim, 2022 <https://www.mdpi.com/2076-2607/12/10/2010>
- [35]. 35 .Redd and Seitzman, 2020
<https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2024.1322205/full>
- [36]. 36 .Morss-Walton and McGee, 2021
<https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2024.1322205/full>
- [37]. 37 .Belkaid A, et al. Next-generation probiotics: the upcoming biotherapeutics. Mol Biol Rep. 2024;51:505.[doi:10.1007/s11033-024-09398-5](https://doi.org/10.1007/s11033-024-09398-5). Tiwari A, et al. Next-Generation Probiotics and Chronic Diseases: A Review of Current Research and Future Directions. J Agric Food Chem. 2024;72(50):27679–27700.[doi:10.1021/acs.jafc.4c08702](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c08702).
- [38]. 38 .Liu X, Zhao H, Wong A. Accounting for the health risk of probiotics. Heliyon. 2024;10(6): e27908. [doi:10.1016/j.heliyon.2024.e27908](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27908).
- [39]. 39.Didari T, et al. Emerging issues in probiotic safety:2023perspectives.ClinInfectDis. 2023;76(5):e123–e130. [doi:10.1093/cid/ciad123](https://doi.org/10.1093/cid/ciad123).