ورقة بحثية (مشروع تخرج) مجلة مفتوحة الوصول

تطبيقات الجراثيم النافعة Probiotics في تدبير وعلاج الأمراض المزمنة

يوسف زريق*، جعفر عيوش**، جوليا منصور***

*مدرس في كلية الصيدلة في جامعة المنارة، اللاذقية، سوريا. E-mail: yus72@hotmail.com

**طالب في كلية الصيدلة في جامعة المنارة، اللاذقية، سوريا. E-mail: ayoushjaafar3@gmail.com

**طالبة في كلية الصيدلة في جامعة المنارة، اللاذقية، سوريا. E-mail: juliamansour493@gmail.com

ملخص:

تزايد استخدام الجراثيم النافعة Probiotics بشكل كبير في العقود الأخيرة، حيث أنه يوجد الآن العديد من المنتجات الغذائية والدوائية الحاوية على هذه الجراثيم في السوق التجارية، كما أنها محط اهتمام العديد من الدراسات والأبحاث في مجالات وقائية وعلاجية للعديد من الأمراض والاضطرابات، مثل الأمراض الهضمية الانتانية والمزمنة، مرض السكري، هشاشة العظام، الامراض الكلوية المزمنة، وحتى بعض أنواع السرطانات. تعمل هذه الجراثيم بآليات مختلفة، ويُعتقد أنها تقوم بتعزيز الميكروفلورا الهضمية، وتوفر خطاً دفاعياً إضافياً ضد الجراثيم الضارة والعوامل الانتانية الأخرى.

سيتم في هذا العمل ذكر أهم التطبيقات الغذائية والطبية للجراثيم النافعة، مع التركيز بشكل أساسي على الأمراض والاضطرابات المزمنة غير الهضمية، حيث لقي هذا المجال اهتماماً مكثفاً في السنوات الأخيرة، وذلك نظراً للفوائد الكبيرة التي أبدتها بعض سلالات الجراثيم النافعة في تدعيم الاستراتيجيات الوقائية والعلاجية لهذه الأمراض.

الكلمات المفتاحية: Probiotics, Diabetes Mellitus, Osteoporosis, CKD, Cancer, Obesity

Abstract:

The use of probiotics has grown significantly in recent decades, with a wide range of food and pharmaceutical products now containing beneficial bacterial strains. These microorganisms are increasingly studied for their preventive and therapeutic potential in various conditions beyond gut health, including diabetes, osteoporosis, chronic kidney disease, and some cancers. By enhancing gut microflora and bolstering immune defenses, probiotics may support broader health outcomes.

This article highlights key medical and nutritional applications of probiotics, with a focus on their emerging role in managing non-digestive chronic diseases.

Keywords: Probiotics, Diabetes Mellitus, Osteoporosis, CKD, Cancer, Obesity

I. المقدمة INTRODUCTION:

تعرف المنظمة العالمية العلمية للجراثيم النافعة ومدعماتها ISAPP الجراثيم النافعة أو البروبيوتيكس (Probiotics) بشكل عام على أنها "كائنات دقيقة حية تمنح فوائد صحية للمضيف عند إعطائها بكميات مضبوطة" [1]، وهي سلالات من الجراثيم غير الممرضة، قادرة بشكل عام على الاستتباب والتعايش ضمن الجسم البشري. توجد العديد من السلالات المستخدمة، وتعد جراثيم حمض اللبن *Bacteria Lactic Acid* أو LAB وجراثيم الشَّقَّاء *Bifidobacterium* أكثر سلالتين مستعملتين بشكل واسع [2, 3]. بدأ الاهتمام بالجراثيم النافعة بعد اقتراح Elie Metchnikoff عام 1907 أن تناول جراثيم حمض اللبن قد يساهم في إطالة الحياة، تلى ذلك تعريف البروبيوتيكس لأول مرة من قبل Lilly و Stillwell عام 1965، ومن ذلك الحين بدأت البروبيوتيكس تدريجياً بالدخول في السوق الغذائية والطبية، وقد تزايد الاهتمام بها في السنوات الأخيرة [4].

تعمل هذه البروبيوتيكس بآليات مختلفة ومتنوعة، ومن أهمها التأثير على الميكروفورا الطبيعية في جسم المضيف، ويعد النظام البيئي الحيوي للجهاز الهضمي أكبر وأهم تجمع للميكروفلورا الطبيعية، وهو هدف أساسي للبروبيوتيكس الغذائية والعلاجية [3, 5].

a. *النظام البيئي الحيوي للجهاز الهضمي Gut Microbiome:*

هو جملة معقدة من الأحياء الدقيقة (جراثيم، فيروسات، فطريات وخمائر...) متعايشة مع بعضها ومع أنظمة الجسم البشري، تسمى الميكروفلورا الهضمية Gut Microflora، ويقدر أن اللاهوائيات تشكل 99% منها، حيث أن الفعاليات الاستقلابية لهذه الأحياء هي أساسية في الاستتباب الحيوي للمضيف [5, 6]. يقدر وجود حوالي 10^{13}–10^{14} وحَيدة من الأحياء الدقيقة ضمن النظام الحيوي الهضمي، وهو مساوي أو أكبر من عدد خلايا جسم الانسان [7]، ويحتوي الكولون القسم الأكبر منها، في حين أن تنوعها وعددها قليل في كل من المعدة والأمعاء الدقيقة [6]. يُعتقد أنه يبدأ تشكل النظام الحيوي الهضمي منذ الولادة، حيث أنه بعمر ما دون السنة تكون الأحياء الدقيقة قليلة التنوع ومكونة بشكل أساسي من الشعيَات *Actinobacteria*، وهي جراثيم إيجابية الغرام، والزائفات *Psudomonadota* (تسمى أيضاً الجراثيم البروتينية *Proteobacteria*)، وهي جراثيم سلبية الغرام. يزداد تنوع النظام الحيوي الهضمي مع النمو بشكل كبير جداً، حيث أنه عند سن العامين والنصف يصبح مشابهاً له عند البلوغ [8, 9]. يبقى تكوين النظام الحيوي ثابتاً نسبياً خلال الحياة، باستثناء حالات حدوث تغيرات بيولوجية كبيرة في المضيف، ولكن قد تختلف الفعالية الاستقلابية عند المسنين، حيث أنه بشكل عام عند المسنين تنخفض الفعالية الاستقلابية المسؤولة عن اصطناع الحموض الدسمة قصيرة السلسلة SCFAs، والذي يُعتقد أنه سبب مهم للحدثيات الالتهابية الهضمية المزمنة عند المسنين، وكذلك تنخفض الفعاليات المسؤولة عن حلمهة السكاكر المعقدة، وتزداد الفعالية الحالة للبروتين [10, 11]. يتأثر تشكل النظام الحيوي هذا، من عدد وتنوع الأحياء الدقيقة، بعدة عوامل، منها نمط الحمية، البيئة المحيطة، الموقع الجغرافي، الإصابات الانتانية في المراحل المبكرة من العمر، استعمال الصادات الحيوية، ونمط الولادة (ولادة طبيعية أو قيصرية)، ومن الممكن أن يتأثر أيضاً بمورثات المضيف [5]. ولكن من الجدير بالذكر أن الأنواع المختلفة من الأحياء الدقيقة تشترك بعدد كبير من فعاليتها الاستقلابية على الرغم من تنوع سلالاتها، وبذلك فالكثير منها متشابه في وظائفه الحيوية في الشروط نفسها، وهي خاصية مهمة جداً عند تطوير البروبيوتيكس التي تؤثر على النظام الحيوي هذا [12].

تلعب هذه الأحياء دوراً مهماً في نمو واستباب جسم المضيف، حيث تسهم في تعزيز بنية الأمعاء وتشكيل الظهارة المعوية والحاجز الخلوي المعوي، بالإضافة إلى استخراج الطاقة من الطعام، مكافحة الأحياء الدقيقة الممرضة، وتعزيز مناعة المضيف [13–16]. تلعب قدرة الأحياء الدقيقة على اصطناع الحموض الدسمة قصيرة السلسلة – وهي مستقلبات ثانوية ناتجة عن حلمهة واستقلاب السكاكر – دوراً مهماً في التأثير الجهازي للنظام الحيوي الهضمي على المضيف، حيث بينت الدراسات أن هذه الحموض، وعلى رأسها الأسيتات، البروبيونات، والبوتيرات، تمتص بشكل عالي من لمعة الأمعاء، وتؤثر على عمليات استقلابية مهمة، كذلك التعبير الجيني، الجذب الكيميائي، بالإضافة إلى التمايز والانقسام والموت الخلوي المبرمج [17, 18]. من ناحية أخرى، فإن هذه الأحياء الدقيقة تلعب مفصلياً في التغذية حيث أنها تقوم باصطناع عناصر غذائية أساسية لا يمكن للمضيف أن يصنعها حيوياً أو لا يصطنعها بكميات كافية، مثل الجراثيم اللبنية التي تقوم بتوليد فيتامين B12، وجراثيم الشقاء التي تقوم بتوليد الفولات [19, 20].

لهذه الفعاليات المذكورة تأثير كبير على صحة الفرد، وتلعب دوراً مهماً في تطور الحدثيات المرضية وخاصة تلك المزمنة، وهو ما سيتم التطرق له بتفصل أكثر في تطبيقات البروبيوتيكس.

II. تطبيقات البروبيوتيكس وآلية عملها PROBIOTICS APPLICATIONS AND MECHANISM OF ACTION:

يلخص الجدول I دور البروبيوتيكس في علاج وتدبير الأمراض المزمنة.

b. السكري *Diabetes Mellitus:*

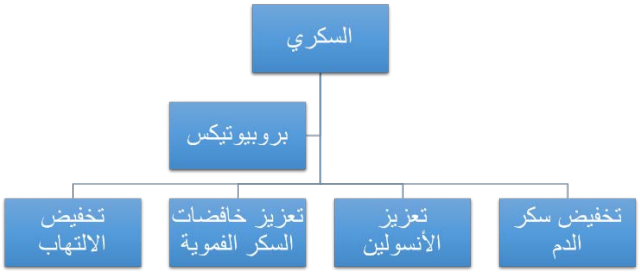
يُعد استخدام البروبيوتيكس أحد التوجهات العلاجية الحديثة الواعدة في إدارة داء السكري، وذلك نظراً لتأثيرها المثبت في تعديل ميكروفلورا الأمعاء، حيث يعتقد أنها تلعب دوراً محورياً في تطور مقاومة الإنسولين والاضطرابات الاستقلابية المرتبطة بالمرض. يساهم الخلل في توازن الميكروفلورا المعوية (dysbiosis) في تغير حساسية الأنسجة للإنسولين، حدثيات التهابية مزمنة، واضطراب الاستجابات المناعية، مما يعزز احتمالية تطور وتقدم السكري، ونظراً لدور البروبيوتيكس في تعديل واستتباب الميكروفلورا، فقد يكون لها دور كبير في تدبير هذا

المرض [21]. إحدى الطرق الرئيسية التي تعمل بها البروبيوتيكس هي إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة SCFAs مثل الأسيتات، البروبيونات، والبوتيرات، حيث تنتج هذه الأحماض عن طريق تخمر الألياف الغذائية من قبل الجراثيم كما ذُكر سابقاً، وتلعب دوراً مهماً في تنظيم استقلاب الغلوكوز والحساسية للأنسولين. تعمل الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة على تنشيط مستقبلات مقترنة بالبروتين G مثل FFAR2 وFFAR3، مما يؤدي إلى إفراز هرمونات مثل GLP−1 وPYY، والتي تعزز إفراز الإنسولين، تثبط الشهية، وتحسن ضبط سكر الدم، وهي آليات مهمة بشكل خاص في تدبير السكري من النمط الثاني [22, 23].

الجدول I: دور البروبيوتيكس في علاج وتدبير الأمراض المزمنة

التطبيق (Application)	دور البروبيوتيكس (Probiotic Role)	آلية العمل (Mechanism of Action)	النتائج(Results)
السكري Diabetes Mellitus	تعديل ميكروفلورا الأمعاء، تقليل الالتهاب، دعم العلاج الدوائي	إنتاج أحماض دهنية قصيرة السلسلة (SCFAs) مثل الأسيتات والبروبيونات، تنشيط مستقبلات FFAR2 وFFAR3، إفراز هرمونات GLP-1 وPYY، تقليل TNF-α وIL-6	خفض سكر الدم الصيامي، HbA1c، زيادة الحساسية للأنسولين، تقليل الآثار الجانبية للأدوية، تحسين نتائج العلاج
الأمراض الكلوية المزمنة CKD	تعديل ميكروفلورا الأمعاء، تثبيط البكتيريا الممرضة، تقليل امتصاص السموم البولية	تقليل امتصاص الإندوكسيل، البيكريليل، TMAO، استقلاب الأوكزالات، تقليل الالتهاب والإجهاد التأكسدي	انخفاض السموم البولية، تحسين المؤشرات الالتهابية والتأكسدية، تباطؤ تقدم المرض، تخفيض الجرعات الدوائية، تقليل التكاليف
هشاشة العظام Osteoporosis	تعزيز تجديد العظام، زيادة حجم الطبقة الترابيقية، تقليل الالتهاب	تثبيط السيتوكينات الالتهابية (TNF-α وIL-6)، تعزيز امتصاص الكالسيوم وفيتامين د	زيادة كثافة العظام، تقليل هشاشة العظام المرتبطة بنقص الاستروجين، فوائد علاجية محتملة بعد سن اليأس
البدانة Obesity	تعديل ميكروفلورا الأمعاء، تقليل الالتهاب، تعزيز استقلاب الدسم	تعزيز إنتاج البوتيرات، تقليل النفاذية المعوية، تقليل انتقال LPS إلى الدم، زيادة HDL، تقليل الشهية وتحسين حساسية الإنسولين	فقدان الوزن، تقليل تراكم الدهون، تقليل محيط الخصر والورك، تحسين الحاجز المعوي، خفض الالتهاب الجهازي
الأمراض القلبية الوعائية CVD	خفض الكوليسترول، تقليل الالتهاب، تنظيم ضغط الدم	تفكيك الأملاح الصفراوية بواسطة إنزيم BSH، تقليل TNF-α وIL-6، إنتاج مثبطات ACE الحيوية	خفض الكوليسترول الكلي وLDL، تقليل ضغط الدم، وقاية من تصلب الشرايين والإقفار القلبي، دعم البروتوكولات العلاجية
السرطان Cancer	دعم العلاج الكيميائي/الإشعاعي، تعديل المناعة، تقليل الالتهاب	تقليل السيتوكينات الالتهابية (TNF-α، IL-6) تحسين استعادة الغشاء المخاطي المعوي، تعزيز الخلايا التائية CD3+، CD4+، CD8+	تقليل الالتهابات الموضعية والجهازية، تحسين جودة الحياة، تعزيز فعالية مثبطات نقاط التفتيش المناعية في بعض أنواع السرطان

إضافة إلى ما سبق، تلعب البروبيوتيكس دوراً في تقليل الالتهاب الجهازي، الذي يُعد عاملاً أساسياً في تطور مقاومة الإنسولين والتخرب المحتمل لخلايا بيتا في البنكرياس، حيث أن بعض السلالات مثل *lactobacillus kefiri* قادرة على خفض مستويات السيتوكينات الالتهابية مثل TNF-α و IL-6 وزيادة إنتاج السيتوكينات المضادة للالتهاب مثل IL-10، وهذه الفعالية مهمة بشكل خاص في ضبط تقدم السكري من النمط الأول [24].



الشكل 1: دور البروبيوتيكس في تدبير السكري

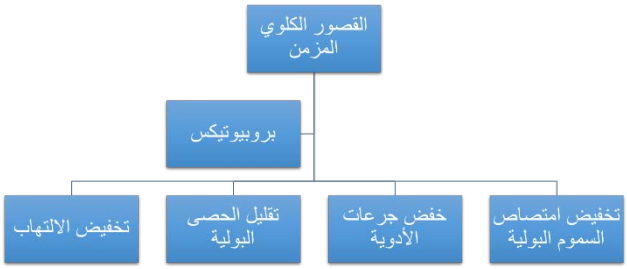
بينت دراسة إحصائية سابقة شملت 32 تجربة سريرية عشوائية أن المكملات الغذائية الحاوية على البروبيوتيكس ساهمت في خفض ملحوظ في مستويات سكر الدم الصيامي والخضاب السكري (HbA1c)، بالإضافة إلى تحسن مؤشر مقاومة الإنسولين HOMA-IR [25]. من ناحية أخرى، وفي دراسة إحصائية لـ68 تجربة سريرية، أبدى استخدام البروبيوتيكس تحسناً متوسطاً في ضبط سكر الدم [26]. يمكن تفسير هذه المفارقة بأن سلالات وتنوع الجراثيم المستعملة يؤثر بشكل جذري على فعاليتها في علاج مرض محدد، وتؤكد دراسة Baroni وزملاؤه هذه النظرية، حيث تبين أن التراكيب العلاجية التي تحتوي على أكثر من سلالة واحدة، خصوصاً من *Lactobacillus* و*Bifidobacterium* *سويةً*، ترتبط بنتائج أفضل مقارنة بالتراكيب الأحادية [27]. أظهرت دراسة تحليلية حديثة لتجارب سريرية شملت أكثر من 1000 مشترك أن إعطاء البروبيوتيكس مع الميتفورمين يُعزّز الفعالية العلاجية لهذا الدواء، من خلال تقليل مستويات الغلوكوز الصيامي وHbA1c، كما يسهم في تقليل الآثار الجانبية المعدية المعوية المصاحبة للميتفورمين، وهو ما يوجه لاستخدام البروبيوتيكس كعلاج داعم بدلاً من علاج وحيد [28].

بناءً على ما سبق، يمكن اعتبار البروبيوتيكس خياراً علاجياً داعماً في الخطط العلاجية الشاملة لمرضى السكري من النمط الأول والثاني، مع مراعاة اختيار السلالات الفعالة بناءً على الأدلة السريرية المتوفرة، واستخدام تراكيب تحتوي سلالات متعددة من الجراثيم بدلاً من سلالة واحدة فقط.

c. *الأمراض الكلوية المزمنة Chronic kidney diseases:*

يُعد مرض القصور الكلوي المزمن (CKD) اضطراباً متعدد العوامل حيث يلعب اختلال توازن ميكروفلورا الأمعاء دوراً مهماً في تطور المرض ومضاعفاته الجهازية. يؤدي ضعف التصفية الكلوية المرافق لـCKD إلى تراكم السموم البولية مثل الإندوكسيل، البيكريليل، وثلاثي ميثيل أمين أوكسيد (TMAO). تنتج هذه المركبات بنسبة كبيرة عن طريق عمليات استقلابية لبعض جراثيم الأمعاء، وتؤدي إلى تفاقم الإجهاد التأكسدي الجهازي، التهابات معممة، اضطرابات في وظيفة بطانة الأوعية الدموية، وزيادة مخاطر الأمراض القلبية الوعائية في الحالات الشديدة [29]. إضافة إلى ذلك فإن معظم نسبة الأوكزالات المتسببة لتشكل الحصى البولية يتشكل عبر جراثيم الأمعاء، وهناك ارتباط مهم بين تشكل الحصى البولية والأمراض الكلوية المزمنة [3]. تمثل البروبيوتيكس استراتيجية علاجية مبتكرة تهدف إلى تعديل وظائف ميكروفلورا الأمعاء للحد من هذه التأثيرات الضارة. أظهرت الدراسات أن إعطاء Synbiotics – وهي بروبيوتيكس مع مواد مغذية لها تدعم وظائفها تدعى بريبيوتيكس (Prebiotics) – يساهم في استعادة التوازن الحيوي من خلال تثبيط البكتيريا الممرضة وتعزيز البكتيريا المفيدة، مما يقلل من إنتاج وامتصاص السموم المذكورة، ويقلل تشكل الحصى البولية [30]. أظهرت التجارب السريرية التي تناولت استخدام مكملات البروبيوتيكس لدى مرضى CKD انخفاضاً في مستويات الإندوكسيل سلفات وبيكريليل سلفات في الدم، وتحسناً في المؤشرات الالتهابية مثل بروتين سي التفاعلي IL-6، إلى جانب تغير إيجابي في مؤشرات الإجهاد التأكسدي، وهذه النتائج مرتبطة بتباطؤ تقدم المرض وتقليل مخاطر الأمراض القلبية الوعائية [31]. في دراسة تناولت استخدام سلالات مختلفة من *Lactobacillus* و*Bifidobacterium* من أجل استقلاب الأوكزالات المنتجة في الأمعاء، تبين أن جراثيم *Lactobacillus* وخاصة *L. paracasei*، تمتلك قدرة أعلى من *Bifidobacterium* على استقلاب

الأوكزالات ومنع امتصاصها، مما يوجه لإمكانية استخدامها في هذا المجال [32]. أجريت دراسة عشوائية مزدوجة لتقييم تأثير النظام الغذائي منخفض البروتين مع تناول البروبيوتيكس *B. longum* و*L. reuteri* على السموم البولية والمعايير الاستقلابية لدى 60 مريض يعانون من فشل كلوي مزمن متقدم، حيث أنه خلال شهرين من العلاج تبين انخفاض ملحوظ في مستويات نيتروجين اليوريا في الدم، إضافة إلى انخفاض الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية. وخلال الأشهر الثلاثة التالية، تبين انخفاض في مستويات السموم البولية المنتجة من قبل جراثيم الأمعاء. أدى ذلك إلى تخفيض تدريجي للجرعات المستخدمة من مدرات البول والأدوية الخافضة للضغط، وبالتالي التقليل من الآثار الجانبية والكلف العلاجية [33].



الشكل 2: دور البروبيوتيكس في تدبير القصور الكلوي المزمن

توجه النتائج السابقة إلى إمكانية استخدام البروبيوتكس كتدبير وقائي يخفف من تطور القصور الكلوي المزمن، ويسمح بتخفيض الجرع العلاجية للأدوية المستخدمة دون آثار جانبية معتبرة.

d. *هشاشة العظام Osteoporosis:*

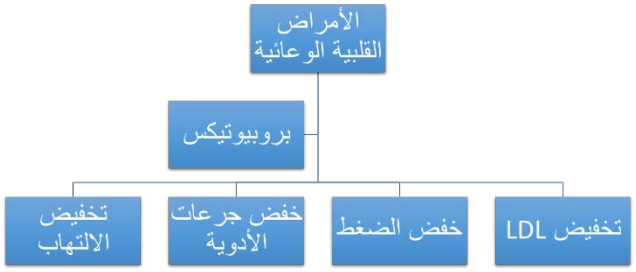
تشير الدراسات إلى أن ميكروفلورا الأمعاء تلعب دوراً حيوياً مهماً في الحفاظ على توازن كثافة العظام من خلال تنظيم الاستجابات المناعية وامتصاص المغذيات وتخفيض الالتهابات الجهازية، وهي عوامل أساسية في تشكيل العظام Bone remodeling [34]. أظهرت المكملات الحاوية على البروبيوتيكس قدرتها على تعزيز امتصاص الكالسيوم وفيتامين د في الأمعاء عند إعطائها بشكل مشترك، مما يساهم بشكل كبير في تحسين الكثافة العظمية [35, 36]. بالإضافة إلى ذلك، تعمل بعض سلالات *Lactobacillus* و*Bifidobacterium* على تقليل الالتهابات من خلال تثبيط السيتوكينات الالتهابية مثل TNF-α وIL-6، والتي ترتبط بتنشيط هادمات العظم [37]. أظهرت الدراسات على نماذج الحيوانات أن العلاج بالبروبيوتيكس يزيد من حجم الطبقة الترابيقية للعظام ويقلل من هشاشة العظام المرتبط بنقص الاستروجين، مما يشير إلى فوائد علاجية محتملة لهشاشة العظام بعد سن اليأس [38].

e. *البدانة Obesity:*

من المعروف أن ميكروفلورا الأمعاء تلعب دوراً تنظيمياً هاماً في التوازن الطاقي، تخزين الدهون، والتحكم في الشهية، مما يجعلها هدفاً جذاباً في إدارة البدانة. أظهرت الدراسات أن خلل التوازن في تركيب الميكروفلورا المعوية لدى المصابين بالبدانة يرتبط بزيادة قدرة الأمعاء على استخلاص الطاقة من الطعام، وتحفيز فعاليات التهابية خفيفة تعوق استقلاب الغلوكوز والدهون . في دراسة سريرية شملت 210 أشخاص يعانون من البدانة، ساهمت البروبيوتيكس *Lactobacillus gasseri* الموجودة في الحليب المخمر في تعديل تكوين الميكروفلورا باتجاه توازن صحي يعزز فقدان الوزن، تخفيض تراكم الدهون، وتقليل محيط الخصر والورك خلال 4–12 أسبوع [39]. تعمل البروبيوتيكس أيضاً على تعزيز إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (SCFAs)، مثل البوتيرات، التي تساهم في تنظيم الشهية وزيادة حساسية الإنسولين كما ذُكر سابقاً [40]. في تجربة سريرية على 48 مشترك تم إعطاؤهم مكملات حاوية على L. paracasei، B. breve، وB. Longum، تبين أنه إضافة لتخفيض الوزن، لها أيضاً دور في تقوية الحاجز المعوي، مما يقلل من النفاذية المعوية وانتقال مكونات بكتيرية مثل عديدات السكاكر الدسمة LPS إلى الدورة الدموية، وهو ما يقلل بدوره من الالتهاب الجهازي المرتبط بالبدانة، إضافة إلى حصول ارتفاع ملحوظ في الكولسترول الحميد HDL خلال 12 أسبوع [41].

f. *الأمراض القلبية الوعائية Cardiovascular diseases:*

تبدي البروبيوتيكس خصائص وقائية وعلاجية واعدة في تدبير الأمراض القلبية الوعائية وإدارتها، وذلك بفضل تأثيرها متعدد الجوانب على استقلاب الدهون، تنظيم ضغط الدم، تعديل الاستجابات الالتهابية، وحماية العضلة القلبية. وتُعد القدرة على خفض مستويات الكوليسترول من أكثر الفوائد المدروسة لبعض سلالات البروبيوتيكس، خاصةً الأنواع التابعة لأجناس *Lactobacillus* و*Bifidobacterium*، حيث تساهم في تخفيض الكوليسترول الكلي والبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة(LDL) ، وذلك من خلال تفكيك الأملاح الصفراوية بواسطة إنزيم الهيدرولاز BSH، مما يعزز إطراح الكوليسترول عبر الجهاز الهضمي [42, 43]. إضافة إلى ذلك، تُظهر البروبيوتيكس خصائص مضادة للالتهاب ومُحافِظة على القلب، وهي سمات بالغة الأهمية في الوقاية من الإصابة بتصلب الشرايين والإقفار القلبي، ومن الآليات المقترحة في هذا السياق، هو تقليل مستويات السيتوكينات الالتهابية TNF−α وIL-6 كما ذكر سابقاً، وهي وسطاء رئيسية في اضطرابات بطانة الأوعية الدموية وتنخر عضلة القلب [44–46]. أما فيما يتعلق بتنظيم ضغط الدم، فقد أظهرت الأبحاث أن بعض أنواع البروبيوتيكس تنتج ببتيدات حيوية فعالة تعمل كمثبطات طبيعية للإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) [47].



الشكل 3: دور البروبيوتيكس في تدبير الأمراض القلبية الوعائية

مما سبق يتبين دور البروبيوتكس في الوقاية من الحدثيات القلبية الوعائية، ذلك إضافة لقدرتها على خفض ضغط الدم وتخفيض جرعة الأدوية الخافضة للضغط المستخدمة، وكذلك تخفيض دهون الجسم كما ذكر سابقاً، جميع هذه الخصائص تجعلها تقنية واعدة كخيار وقائي وكذلك داعم للبروتوكولات العلاجية المستخدمة حالياً.

g. السرطان *Cancer*:

حظيت البروبيوتيكس باهتمام متزايد في السنوات الأخيرة كعوامل متممة في علاج السرطان نظراً لقدرتها على تعزيز فعالية العلاج، تعديل الاستجابة المناعية، وتقليل السمية المرتبطة بالعلاجات التقليدية. تلعب البروبيوتيكس دوراً مهماً في إدارة الآثار الجانبية المصاحبة للعلاجات الكيميائية والإشعاعية، لا سيما في الحد من السمّيات المعوية مثل التهاب الغشاء المخاطي وتحفيز استعادة وظيفته الطبيعية، تخفيف الإسهال، عكس اختلال التوازن الحيوي لميكروفلورا الأمعاء، وتنظيم التوازن المناعي [48, 49]. من ناحية أخرى، تؤثر البروبيوتيكس على البيئة الحيوية المحيطة بالورم عن طريق التأثير على إنتاج وفعالية السيتوكينات الالتهابية الرئيسية، بما في ذلك خفض مستويات الوسائط الالتهابية مثل TNF−α وIL−6، والتي تلعب دوراً في تطور السرطان [50]. أظهرت مكملات تحتوي على سلالة *Lactobacillus rhamnosus GG* قدرتها على تقليل إصابات الغشاء المخاطي المعوي الناجمة عن العلاج الكيميائي وخفض مستويات السيتوكينات الالتهابية في النماذج الحيوانية [51]. في دراسة سريرية لتقييم تأثير البروبيوتيكس على السيتوكينات الالتهابية لدى مرضى سرطان القولون والمستقيم بعد الجراحة، أظهر المرضى الذين تناولوا البروبيوتيكس انخفاضاً ملحوظاً في السيتوكينات الالتهابية مثل−TNF α، IL−6، IL−12، IL−17A، IL−17، وIL−22، حيث تشير هذه النتائج إلى أن البروبيوتيكس قد تساعد في تعديل الاستجابة الالتهابية بعد جراحة سرطان القولون والمستقيم [52]. في تجربة سريرية في المرحلة الثانية، تم اختبار مزيج بروبيوتيكس معدل للوقاية من التهاب الفم الناتج عن العلاج الكيميائي الإشعاعي لدى مرضى سرطان البلعوم الأنفي، حيث لوحظ انخفاض كبير في حدوث التهاب الفم الحاد، كما أظهرت المجموعة التي تناولت البروبيوتيكس تحسناً ملحوظاً في مؤشرات الاستجابة المناعية، بما في ذلك زيادة في الخلايا التائية من نوع $CD3^+$، $CD4^+$، و$CD8^+$ [53]. تم تقييم تأثير مكملات البروبيوتيكس الفموية على النتائج السريرية لدى مرضى سرطان الرئة المتقدم الذين يتلقون علاج بمثبطات نقاط التفتيش المناعية، وعلى الرغم أنه لم تختلف فترة البقاء دون تقدم المرض (PFS) بشكل كبير بين المرضى الذين تناولوا البروبيوتيكس وبقية المرضى بشكل عام، إلا أن المرضى

الذين يعانون من سرطان الرئة صغير الخلايا(SCLC) تحديداً والذين تناولوا البروبيوتيكس أظهروا فترة بقاء دون تقدم مرض أفضل بشكل ملحوظ، مما يشير إلى أن البروبيوتيكس قد تعزز فعالية مثبطات نقاط التفتيش المناعية في بعض أنواع سرطان الرئة دون غيرها [54]. توضح الدراسات السابقة دور البروبيوتيكس كعوامل متممة متعددة الاستخدامات في علاج السرطان، قادرة على تعزيز الاستراتيجيات العلاجية، وتحسين جودة الحياة عبر إدارة الآثار الجانبية، بالإضافة لدور محتمل في تعديل المسارات الالتهابية المسببة لتطور الأورام.

III. التطبيقات المستقبلية FUTURE APPLICATIONS:

يكمن مستقبل استعمال البروبيوتكس في تصميم سلالات جرثومية معدلة وراثياً ووظيفياً للحصول على التأثير الوقائي أو العلاجي المرغوب، مع تجنب أي تأثيرات جانبية محتملة. وفي هذا السياق نذكر إنتاج مستقلبات محددة تمتلك فعاليات حيوية جهازية مثل سلالات *Lactobacillus paracasei* و*Escherichia Coli* معدلة لإنتاج حمض اللينوليك المقترن CLA والببتيد PYY على التوالي واللذان يمتلكان فعالية مثبطة للشهية وذلك بكميات علاجية مضبوطة من أجل تدبير البدانة، وكذلك سلالة Lactococcus lactis معدلة لإنتاج مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE، من أجل تدبير ارتفاع الضغط. وتوفر هذه التقنيات عملياً فعالية علاجية مستدامة ضمن الجسم لا تحتاج لتناول الدواء بشكل يومي للحصول على التأثير العلاجي [55]. إضافة للتطبيقات السابقة، يتم أيضاً دراسة سلالات جرثومية محددة معدلة من أجل استعمالها كمراسيل حيوية لأغراض علاجية ووقائية مختلفة، ومن أهم الأمثلة على ذلك نذكر اللقاحات المضادة للسرطان، حيث تعتمد هذه التقنية على مبدأ التدريب المناعي بشكل مشابه للقاحات الفيروسية، وذلك عبر استخدام جراثيم معدلة وراثياً ومثبطة وظيفياً حاملة لمستضدات محددة للسرطان المستهدف، حيث تقوم هذه الجراثيم بتقديم المستضدات للجهاز المناعي للجسم، والذي يقوم بدوره بتجهيز فعاليات مناعية بشكليها الذاتية والمكتسبة من أجل مكافحة الورم، مما يساهم بشكل كبير في تثبيط نمو النسيج الورمي، ويخفض احتمال الانتكاس بعد العلاج [56].

IV. أهم التحديات والعقبات CHALLENGES AND LIMITATIONS:

على الرغم من الإمكانات العلاجية الواعدة للبروبيوتيكس في إدارة الأمراض المزمنة، إلا أن هناك عدة تحديات وقيود تعيق تطبيقها الواسع في المجال السريري. حيث أنه من المخاوف البارزة المتعلقة باستعمالها هو خطر العدوى المحتملة، خاصة لدى المرضى المضعفين مناعياً [57]. علاوة على ذلك، لا تزال معايير الأمان والسلامة العلاجية للعديد من تراكيب البروبيوتيكس غير محددة بشكل كامل، مما يستلزم تقييماً دقيقاً قبل استخدامها سريرياً. من بين القيود الرئيسية أيضاً قلة الدراسات السريرية المتقدمة المحكمة التي تقيم بشكل كافي فعاليتها، نوع السلالات المثلى للحالة المرضية، الجرعات المناسبة، والتأثيرات طويلة الأمد في الوقاية من وعلاج الأمراض المزمنة [58]. بالإضافة إلى ذلك، تشكل الطبيعة المعقدة والفردية التخصصية للنظام الحيوي البشري تحدياً أمام تطوير علاجات بروبيوتيكس موحدة لجميع المرضى، مما يبرز الحاجة لإجراء دراسات توحد النهج المختلفة للعلاج بها [59]. على الرغم من هذه التحديات، إلا أن الدراسات الحالية تعي بشكل واضح أهميتها وتعمل على مواجهتها وتجنبها، وذلك إما عبر إجراء دراسات سريرية واسعة لتعميم البروتوكولات العلاجية والوقائية المتبعة، أو تصميم سلالات جرثومية معدلة تتجنب هذه العقبات.

V. خاتمة CONCLUSION:

تبدي الجراثيم النافعة خصائص وقائية وعلاجية جذابة في تدبير العديد من الأمراض المزمنة، حيث أن العديد من الدراسات القائمة أظهرت نتائج واعدة في تدبير الأمراض الاستقلابية، القلبية، الكلوية، والورمية، وذلك عبر تأثير مباشر على الفعاليات الفيزيولوجية الالتهابية والمناعية والاستقلابية، أو تأثير داعم لعلاجات أخرى عبر تحسين فعاليتها أو تخفيض آثارها الجانبية. وعلى الرغم من التحديات التي تواجه استخدامها، إلا أن التقدمات الحالية، ولا سيما في مجال الجراثيم المعدلة وراثياً، يمنح القدرة على مواجهة هذه التحديات وتخطيها من أجل تضمين البروبيوتيكس في شتى المجالات الغذائية والعلاجية.

المراجع REFERENCES:

[1]. 1. *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*. May 2025]; Available from: https://isappscience.org.

[2]. 2. Bodke, H. and S. Jogdand, *Role of Probiotics in Human Health.* Cureus, 2022. **14**(11): p. e31313. https://doi.org/10.7759/cureus.3 1313

[3]. 3. Gul, S. and E. Durante-Mangoni, *Unraveling the Puzzle: Health Benefits of Probiotics-A Comprehensive Review.* J Clin Med, 2024. **13**(5). https://doi.org/10.3390/jcm13051436

[4]. 4. Ji, J., et al., *Probiotics, prebiotics, and postbiotics in health and disease.* MedComm (2020), 2023. **4**(6): p. e420. https://doi.org/10.1002/mco2.420

[5]. 5. Thursby, E. and N. Juge, *Introduction to the human gut microbiota.* Biochem J, 2017. **474**(11): p. 1823-1836. https://doi.org/10.1042/bcj20160510

[6]. 6. Chandrasekaran, P., S. Weiskirchen, and R. Weiskirchen, *Effects of Probiotics on Gut Microbiota: An Overview.* Int J Mol Sci, 2024. **25**(11). https://doi.org/10.3390/ijms25116022

[7]. 7. Sender, R., S. Fuchs, and R. Milo, *Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body.* PLoS Biol, 2016. **14**(8): p. e1002533. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533

[8]. 8. Koenig, J.E., et al., *Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108 Suppl 1**(Suppl 1): p. 4578-85 .https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107

[9]. 9. Rodríguez, J.M., et al., *The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life.* Microb Ecol Health Dis, 2015. **26**: p. 26050. https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050

[10]. 10. Biagi, E ,.et al., *Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity.* Pharmacol Res, 2013. **69**(1): p. 11-20. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.005

[11]. 11. Woodmansey, E.J., et al., *Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects.* Appl Environ Microbiol, 2004. **70**(10): p. 6113-22. https://doi.org/10.1128/aem.70.10.6113-6122.2004

[12]. 12. Moya, A. and M. Ferrer, *Functional Redundancy-Induced Stability of Gut Microbiota Subjected to Disturbance.* Trends Microbiol, 2016. **24**(5): p. 402-413. https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.02.002

[13]. 13. Gensollen, T., et al., *How colonization by microbiota in early life shapes the immune system.* Science, 201 .6 :(6285)352p. 539-44. https://doi.org/10.1126/science.aad9378

[14]. 14. Bäumler, A.J. and V. Sperandio, *Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut.* Nature, 2016. **535**(7610): p. 85-93. https://doi.org/10.1038/nature18849

[15]. 15. den Besten, G., et al., *The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism.* J Lipid Res, 2013. **54**(9): p. 2325-40. https://doi.org/10.1194/jlr.R036012

[16]. 16. Natividad, J.M. and E.F. Verdu, *Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications.* Pharmacol Res, 2013. **69**(1): p. 42-51. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.007

[17]. 17. Corrêa-Oliveira, R., et al., *Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids.* Clin Transl Immunology, 2016. **5**(4): p. e73. https://doi.org/10.1038/cti.2016.17

[18]. 18. Louis, P., G.L. Hold, and H.J. Flint, *The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer.* Nat Rev Microbiol, 2014. **12**(10): p. 661-72. https://doi.org/10.1038/nrmicro3344

[19]. 19. Pompei, A., et al., *Folate production by bifidobacteria as a potential probiotic property.* Appl Environ Microbiol, 2007. **73**(1): p. 179-85. https://doi.org/10.1128/aem.01763-06

[20]. 20. LeBlanc, J.G., et al., *Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective.* Curr Opin Biotechnol, 2013. **24**(2): p. 160-8. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.08.005

[21]. 21. Tao, Y.-W., et al., *Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis.* Journal of Translational Medicine, 2020. **18**(1): p. 30. https://doi.org/10.1186/s12967-020-02213-2

[22]. 22. Zhang, L., et al., *Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications.* Mediators of Inflammation, 2021. **2021**(1): p. 51102 .76 https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2021/5110276

[23]. 23. He, F.-f. and Y.-m. Li, *Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review.* Journal of Ovarian Research, 2020. **13**(1 :(p. 73. https://doi.org/10.1186/s13048-020-00670-3

[24]. 24. Wei, S.-H., Y.-P. Chen, and M.-J. Chen, *Selecting probiotics with the abilities of enhancing GLP-1 to mitigate the progression of type 1 diabetes in vitro and in vivo.* Journal of Functional Foods :18 .2015 ,p. 473-486. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.08.016

[25]. 25. Hejazi, N., et al., *Effects of probiotics supplementation on glycemic profile in adults with type 2 diabetes mellitus: A grade-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials.* Clin Nutr ESPEN, 2024. **64**: p. 133-143. https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.09.014

[26]. 26. Jayedi, A., et al., *Comparative efficacy and safety of probiotics, prebiotics, and synbiotics for type 2 diabetes management: A systematic review and network meta-analysis.* Diabetes Metab Syndr, 2024. **18**(1): p. 102923. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2023.102923

[27]. 27. Baroni, I., et al., *Probiotics and synbiotics for glycemic control in diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Clin Nutr, 2024. **43**(4): p. 1041-1061. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.03.006

[28]. 28. Memon, H., et al., *Effects of combined treatment of probiotics and metformin in management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis.* Diabetes Res Clin Pract, 2023. **202**: p. 110806. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110806

[29]. 29. Vaziri, N.D., et al., *Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora.* Kidney Int, 2013. **83**(2): p. 308-15. https://doi.org/10.1038/ki.2012.345

[30]. 30. Rossi, M., et al., *Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial.* Clin J Am Soc Nephrol, 2016. **11**(2): p. 223-31. https://doi.org/10.2215/cjn.05240515

[31]. 31. Lee, T.H., et al., *Immunosenescence, gut dysbiosis, and chronic kidney disease: Interplay and implications for clinical management.* Biomedical Journal, 2024. **47**(2): p. 100638. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bj.2023.100638

[32]. 32. Mogna, L., et al., *Screening of different probiotic strains for their in vitro ability to metabolise oxalates: any prospective use in humans?* J Clin Gastroenterol, 2014. **48 Suppl 1**: p. S91-5. https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000228

[33]. 33. De Mauri, A., et al., *Probiotics-Supplemented Low-Protein Diet for Microbiota Modulation in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease (ProLowCKD): Results from a Placebo-Controlled Randomized Trial.* Nutrients, 2022. **14**(8). https://doi.org/10.3390/nu14081637

[34]. 34. Ding, K., F. Hua, and W. Ding, *Gut Microbiome and Osteoporosis.* Aging Dis, 2020. **11**(2): p. 438-447. https://doi.org/10.14336/ad.2019.0523

[35]. 35. Abboud, M., et al., *The Health Effects of Vitamin D and Probiotic Co-Supplementation: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials.* Nutrients, 2020. **13** .(1)https://doi.org/10.3390/nu13010111

[36]. 36. Ohlsson, C., et al., *Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss.* PLoS One, 2014. **9**(3): p. e92368. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092368

[37]. 37. Li, J.Y., et al., *Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics.* J Clin Invest, 2016. **126**(6): p. 2049-63. https://doi.org/10.1172/jci86062

[38]. 38. McCabe, L.R., et al., *Probiotic use decreases intestinal inflammation and increases bone density in healthy male but not female mice.* J Cell Physiol, 2013. **228**(8): p. 1793-8. https://doi.org/10.1002/jcp.24340

[39]. 39. Kadooka, Y., et al., *Effect of Lactobacillus gasseri SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial.* Br J Nutr, 2013. **110**(9): p. 1696-703. https://doi.org/10.1017/s0007114513001037

[40]. 40. Canfora, E.E., J.W. Jocken, and E.E. Blaak, *Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity.* Nat Rev Endocrinol, 2015. **11**(10): p. 577-91 .https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.128

[41]. 41. Chaiyasut, C., et al., *Probiotics Supplementation Improves Intestinal Permeability, Obesity Index and Metabolic Biomarkers in Elderly Thai Subjects: A Randomized Controlled Trial.* Foods, 2022. **11**(3): p. 268 .

[42]. 42. Ooi, L.G. and M.T. Liong, *Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings.* Int J Mol Sci, 2010. **11**(6): p. 2499-522. https://doi.org/10.3390/ijms11062499

[43]. 43. Guo, Z., et al., *Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2011. **21**(11): p. 844-50. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.04.008

[44]. 44. Gan, X.T., et al., *Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat.* Circ Heart Fail, 2014. **7**(3): p. 491-9. https://doi.org/10.1161/circheartfailure.113.000978

[45]. 45. Lam, V., et al., *Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats.* Faseb j, 2012. **26**(4): p. 1727-35. https://doi.org/10.1096/fj.11-197921

[46]. 46. Wu, H. and J. Chiou, *Potential Benefits of Probiotics and Prebiotics for Coronary Heart Disease and Stroke.* Nutrients, 2021. **13**(8). https://doi.org/10.3390/nu13082878

[47]. 47. Zarezadeh, M., et al., *Effects of probiotics supplementation on blood pressure: An umbrella meta-analysis of randomized controlled trials.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2023. **33**(2): p. 275-286. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.09.005

[48]. 48. McQuade, J.L., et al., *Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer.* Lancet Oncol, 2019. **20**(2): p. e77-e91. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30952-5

[49]. 49. Nama, A.S.A., et al., *Advances in understanding therapeutic mechanisms of probiotics in cancer management, with special emphasis on breast cancer: A comprehensive review.* European Journal of Pharmacology, 2025. **995**: p. 177410. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177410

[50]. 50. Morsli, D.S., et al., *Probiotics in colorectal cancer prevention and therapy: mechanisms, benefits, and challenges.* Discov Oncol, 2025. **16**(1): p. 406. https://doi.org/10.1007/s12672-025-01996-4

[51]. 51. Alsholi, D.M., et al., *Lactobacillus rhamnosus Attenuates Cisplatin-Induced Intestinal Mucositis in Mice via Modulating the Gut Microbiota and Improving Intestinal Inflammation.* Pathogens, 2023. **12**(11). https://doi.org/10.3390/pathogens12111340

[52]. 52. Zaharuddin, L., et al., *A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer.* BMC Gastroenterology, 2019. **19**(1): p. 131. https://doi.org/10.1186/s12876-019-1047-4

[53]. 53. Xia, C., et al., *A Phase II Randomized Clinical Trial and Mechanistic Studies Using Improved Probiotics to Prevent Oral Mucositis Induced by Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma.* Front Immunol, 2021. **12**: p. 618150. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.618150

[54]. 54. Tong, L., et al., *Evaluating Oral Probiotic Supplements as Complementary Treatment in Advanced Lung Cancer Patients Receiving ICIs: A Prospective Real-World Study.* Cancer Control, 2024. **31**: p. 10732748241253959. https://doi.org/10.1177/10732748241253959

[55]. 55. Tiwari, A., et al., *Next-Generation Probiotics and Chronic Diseases: A Review of Current Research and Future Directions.* Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2024. **72**(50): p. 27679-27700. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c08702

[56]. 56. Chen, Z., et al., *Engineered Probiotic-Based Personalized Cancer Vaccine Potentiates Antitumor Immunity through Initiating Trained Immunity.* Adv Sci (Weinh), 2024. **11**(3): p. e2305081. https://doi.org/10.1002/advs.202305081

[57]. 57. Doron, S. and D.R. Snydman, *Risk and safety of probiotics.* Clin Infect Dis, 2015. **60 Suppl 2**(Suppl 2): p. S129-34. https://doi.org/10.1093/cid/civ085

[58]. 58. Hill, C., et al., *Expert consensus document. 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**(8): p. 506-14 .https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66

[59]. 59. Zmora, N., J. Suez, and E. Elinav, *You are what you eat: diet, health and the gut microbiota.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019. **16**(1): p. 35-56. https://doi.org/10.1038/s41575-018-0061-2