

## Performance of the new generation of probiotics: a narrative review

Bahar Jafari<sup>1</sup>, Kiana Kalantar Kashi<sup>1</sup>, Ava Behrouzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> MSc in Microbiology, Department of Microbiology, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Microbiology, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

### Abstract

Recently, the importance of human microbiome function in her disease and health has been shown. Probiotics are one of the effective factors in creating balancing the gut microbiota. Due to the many applications of probiotics in various fields, especially medicine, in order to discover new products, a new generation of probiotics including prebiotics, synbiotics and postbiotics were identified. Aspects of the function of these compounds are still unknown; therefore, this review article reviewed the general aspects of the new generation of probiotics, including explanation of terms, description of mechanisms of action, biological activities and their effect in improving human and animal health. Studies show that prebiotics are food for probiotics, synbiotics are a combination of probiotics and prebiotics, postbiotics are compounds produced by probiotics and parabiotics are inactive microbial cells. Consuming sufficient dose of new generation of probiotics leads to a positive effect on the microbiome of the digestive system and the creation of ubiosis, and they lead to the prevention and treatment of many diseases in humans and animals including obesity, tooth decay, various cancers, intestinal diseases, etc. despite the fact that the therapeutic effects of the new generation of probiotics have been proven in clinical trials, the exact mechanisms of these effects are still unknown. Also, due to the lack of stability tests in clinical studies related to the new generation of probiotics, it is not possible to issue a definitive opinion regarding their therapeutic effects.

**Keywords:** *Probiotic, Prebiotic, Synbiotic, Postbiotic.*

**Cited as:** Jafari B, Kalantar Kashi K, Behrouzi A. Performance of the new generation of probiotics: a narrative review. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2026; 36(1): 1-12.

**Correspondence to:** Ava Behrouzi

**Tel:** +98 9125498626

**E-mail:** ava.behrouzi@gmail.com, avabehrouzi696463@iau.ac.ir

**ORCID ID:** 0000-0003-2503-9190

**Received:** 15 Jun 2025; **Accepted:** 9 Sep 2025

## مروری بر عملکرد نسل جدید پروبیوتیک‌ها

بهار جعفری<sup>۱</sup>، کیانا کلانتر کاشی<sup>۱</sup>، آوا بهروزی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، واحد علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> استادیار، گروه میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، واحد علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

## چکیده

اخیرا اهمیت عملکرد میکروبیوم انسان در بیماری و سلامت او به وضوح نشان داده شده است. یکی از عوامل در ایجاد تعادل در میکروبیوتای روده، پروبیوتیک‌ها هستند. به دلیل کاربردهای گسترده پروبیوتیک‌ها در صنایع مختلف به خصوص پزشکی، در راستای کشف فرآورده‌های نوین، مشتقات ناشی از پروبیوتیک‌ها شامل پری‌بیوتیک‌ها، سین‌بیوتیک‌ها و پست‌بیوتیک‌ها شناسایی شدند. از آنجایی که جنبه‌هایی از عملکرد این ترکیبات همچنان ناشناخته باقی مانده است؛ لذا هدف از نوشتن این مقاله، ارائه مروری بر جنبه‌های کلی نسل جدید پروبیوتیک‌ها شامل مفهوم سازی اصطلاحات، توصیف مکانیسم‌های عمل، فعالیت‌های زیستی و اثر آنها در بهبود سلامت انسان و حیوان بود. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد، پری بیوتیک‌ها مواد غذایی مصرفی پروبیوتیک‌ها، سین بیوتیک‌ها ترکیبی از پروبیوتیک‌ها و پری بیوتیک‌ها و پست بیوتیک‌ها ترکیبات تولید شده توسط پروبیوتیک‌ها هستند. نسل جدید پروبیوتیک‌ها زمانی که به مقدار کافی مصرف شوند، با تاثیر مثبت بر میکروبیوم دستگاه گوارش و ایجاد بیویوزیس، منجر به پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها در انسان و حیوان از جمله چاقی، پوسیدگی دندان، انواعی از سرطان‌ها و بیماری‌های روده‌ای می‌شوند. برخلاف اینکه اثرات درمانی نسل جدید پروبیوتیک‌ها در آزمایشات بالینی ثابت شده است، اما با این حال مکانیسم‌های دقیق این اثرات همچنان ناشناخته باقی مانده است. از طرفی به دلیل عدم انجام آزمایشات پایداری در مطالعات بالینی مرتبط با نسل جدید پروبیوتیک‌ها، نمی‌توان به طور قطعی در ارتباط با اثرات درمانی آنها نظری صادر کرد.

**واژگان کلیدی:** پروبیوتیک، پری بیوتیک، سین بیوتیک، پست بیوتیک.

## مقدمه

(بیماری‌های التهابی روده)، دیابت نوع ۲، اختلالات عصبی، بیماری‌های قلبی عروقی و سرطان‌های خاص (سرطان پانکراس، سرطان معده، سرطان سینه، سرطان سلول‌های کبدی و ملانوم) را منجر می‌شود (۱، ۲).  
از جمله روش‌های درمانی به منظور تغییر دیس بیوزیس به بیویوزیس (تعادل در میکروبیوتای روده) استفاده از داروهای مصنوعی است. به دلیل عوارضی که این داروها در مصرف کنندگان ایجاد می‌کردند، تمایلات به استفاده از روش‌های بیولوژی مانند پروبیوتیک‌ها افزایش پیدا کرد. در نتیجه، چندین مطالعه بالینی در مورد استفاده از پروبیوتیک‌ها به عنوان رویکردی موثر برای درمان یا پیشگیری از بیماری‌ها انجام شده است (۳). پروبیوتیک‌ها نخستین بار در سال ۱۹۶۵ به عنوان میکروارگانیسمی که رشد میکروارگانیسم دیگر را تحریک می‌کند،

در دهه‌های اخیر، اهمیت میکروبیوم انسانی بر سلامت و بیماری انسان به وضوح نشان داده شده است. اکوسیستم پیچیده‌ای از میکروارگانیسم‌ها، دستگاه گوارش انسان را احاطه کرده‌اند که حداقل از ۱۰۰۰ گونه باکتری تشکیل شده‌اند. بهبود سلامت انسان از طریق تعدیل فعل و انفعالات میکروبی در این اکوسیستم صورت می‌گیرد. همچنین اختلال در میکروبیوتای روده که دیس بیوزیس نامیده می‌شود، انواعی از بیماری‌ها شامل چاقی، IBD

آدرس نویسنده مسئول: تهران، علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، گروه میکروبیولوژی، آوا بهروزی  
(email: avabehrouzi696463@iaua.ac.ir, ava.behrouzi@gmail.com)

ORCID ID: 0000-0003-2503-9190

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۳/۲۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۶/۱۸

## معرفی پروبیوتیک‌های نسل جدید

در سال‌های اخیر، علی‌رغم کاربردهای گسترده‌ای که پروبیوتیک‌ها در زمینه درمانی داشتند؛ به دلیل نگرانی بروز عوارض جانبی در کودکان و بزرگسالان مبتلا به بیماری‌های زمینهای، احتمال ورود باکتری به خون، تشکیل کلونی پایدار در نوزادان و جلوگیری از کلونیزاسیون طبیعی میکروبیوتا در آنها، همچنین انتقال ژنهای مقاومت به آنتی‌بیوتیک، نسل جدیدی از پروبیوتیک‌ها پا به عرصه ظهور گذاشتند (۷). پری بیوتیک‌ها، سین بیوتیک‌ها و پست بیوتیک‌ها از شناخته شده ترین انواع این نسل هستند که مطالعات متعددی در ارتباط با اثرات پیشگیرانه و درمانی آنها علیه بیماری‌های انسانی انجام شده است (۲، ۴).

### پری بیوتیک‌ها

اولین بار در سال ۱۹۹۵ تعریفی از پری بیوتیک‌ها توسط Gibson و Rober froid ارائه شد و آنها را موادغذایی غیر قابل هضم که منجر به تحریک انتخابی رشد تعدادی از باکتری‌ها در روده بزرگ میزبان می‌شود، معرفی کرد. در سال ۲۰۰۴ پری بیوتیک‌ها به عنوان اجزای انتخابی که اجازه می‌دهند تغییرات خاصی در فعالیت یا ترکیب میکروبیوم دستگاه گوارش رخ دهد، تعریف شدند. سرانجام در سال ۲۰۰۷ انجمن علمی بین‌المللی پروبیوتیک‌ها و پری بیوتیک‌ها (ISAPP) تعریف اصلاح شده‌ای ارائه داد و پری بیوتیک‌ها را به عنوان اجزای غذایی غیر قابل هضم توصیف کرد که به طور انتخابی توسط میکروبیوم میزبان استفاده می‌شوند و برای سلامتی مفید هستند (۴، ۲).

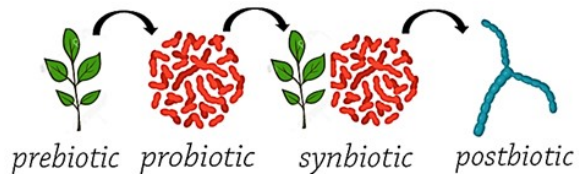
این اجزای غذایی عمدتاً کربوهیدرات‌هایی با ساختارهای مولکولی متنوع هستند که از جمله آنها می‌توان به اینولین، لاکتولوز، فروکتو اولیگوساکاریدها (FOS)، گالاکتو اولیگوساکاریدها (GOS)، مالتو اولیگوساکاریدها (MOS)، ایزومالتو اولیگوساکاریدها (IMO)، لاکتولوز، سیکلو دکسترین و لاکتوساکاروز اشاره کرد. علاوه بر این انواعی از میوه‌ها (گوجه فرنگی، سیب زمینی، انبه، موز، سیب، پرتقال، سیر، پیاز، گریپ فروت و انواع توت‌ها)، حبوبات (لوبیا، نخود و عدس)، غلات (گندم، جو)، ذرت، سبزیجات سبز، کنگر فرنگی، کاسنی، مارچوبه و دانه کتان حاوی پری بیوتیک‌های بالقوه هستند که به ایجاد یک میکروبیوم قوی در روده، تسهیل جذب مواد مغذی و تقویت سیستم ایمنی کمک می‌کنند (۲، ۴).

### مکانیسم اثر پری بیوتیک‌ها

هدف اصلی پری بیوتیک‌ها تحریک رشد و فعالیت باکتری‌های مفید دستگاه گوارش میزبان و تغییر میکروبیوتای روده به سمت بیوبیوس (تعادل در میکروبیوتای روده) است. برای دستیابی به

تعریف شدند. در سال ۲۰۰۱ تعریف جامعی توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO) برای پروبیوتیک‌ها ارائه شد و آنها را میکروارگانیسم‌های زنده‌ای معرفی کرد که در صورت تجویز به مقدار کافی، منجر به بهبود سلامتی در میزبان می‌شوند (۲). از جمله شناخته شده‌ترین جنس‌های باکتری به عنوان پروبیوتیک، لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم، انتروکوک، استرپتوکوک و از مخمرها جنس ساکارومایسس هستند (۴).

محققان در سال‌های اخیر با توجه به گستردگی و پرکاربرد بودن پروبیوتیک‌ها در صنایع مختلف به خصوص صنایع پزشکی، در راستای تلاش برای کارکرد بهتر پروبیوتیک‌ها و کشف فرآورده‌های جدید، نسل جدیدی از پروبیوتیک‌ها را شناسایی کردند. این نسل شامل پری بیوتیک‌ها، سین بیوتیک‌ها و پست بیوتیک‌ها است. پری بیوتیک‌ها "موادغذایی غیر قابل هضم تحریک کننده رشد گروهی از باکتری‌ها در روده بزرگ" هستند که منجر به بهبود سلامت میزبان می‌شوند (۵). سین بیوتیک‌ها ترکیبی از پروبیوتیک‌ها و پری بیوتیک‌ها هستند که یک اثر هم افزایی برای افزایش وضعیت سلامت در میزبان ایجاد می‌کنند (۶) و پست بیوتیک‌ها "میکروارگانیسم‌های بی جان یا اجزایی از آنها" هستند که برای سلامتی مفید هستند (۷، ۸).



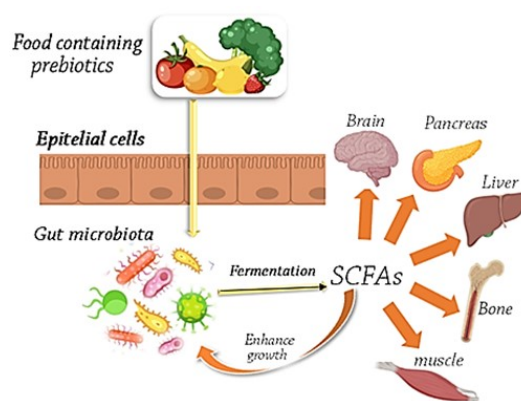
شکل ۱. نمایی شماتیک از پری بیوتیک، پروبیوتیک، سین بیوتیک و پست بیوتیک

مطالعه حاضر، یک مطالعه مروری روایتی (Narrative review) است که در آن به مروری بر مطالعات بالینی انجام شده روی نمونه‌های انسانی و حیوانی می‌پردازد. جهت جمع آوری مطالعات واجد شرایط، پایگاه‌های الکترونیکی Science Direct، Pubmed، Wiley Online Library و موتور جستجوگر Scholar google با کلمات کلیدی prebiotic, probiotic, synbiotic, postbiotic و the new generation of probiotics مورد بررسی قرار گرفتند. در پایان، مقالات واجد شرایط منتشر شده به زبان انگلیسی در محدوده زمانی سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵ جمع آوری شدند.

perfringenes اشاره کرد (۴). البته ساختار مولکولی پری بیوتیک مورد نظر و فیزیولوژی میکروارگانیسم که قادر به استفاده از پری بیوتیک در روده باشد، تعیین کننده اثرگذاری مطلوب پری بیوتیک‌ها است (۵).

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد مصرف پری بیوتیک‌ها و به دنبال آن افزایش میکروبیوتای روده سبب بهبود بیماری‌های روده‌ای از جمله سرطان کولورکتال، سندرم روده تحریک پذیر و کولیت اولسراتیو می‌شود (۵). Suzutani و Ohera در آزمایشی که بر روی ۲۷ فرد سالم قبل و بعد از مصرف ماست حاوی بیفیدوباکتریوم لانگوم (پروبیوتیک) و فروکتوالیگوساکارید (پری بیوتیک) انجام دادند؛ با تجزیه و تحلیل مقادیر باکتری‌های پوسیده در مدفوع به مدت ۵ هفته، تغییر اسیدوتیک، مهار تکثیر باکتری‌های فاسدکننده و افزایش سلول‌های کشته شده طبیعی (NK) در مدفوع را مشاهده کردند. آنها همچنین اثر مهارتی SCFAs (اسیدهای چرب زنجیره کوتاه) بر روی سلول‌های سرطانی کولون و در نتیجه جلوگیری از سرطان کولورکتال را اثبات کردند (۱۰). Koleva و همکارانش در آزمایشی که بر روی موش‌های ترازیخته مبتلا به کولیت انجام دادند دریافتند مصرف ۱۲ هفته‌ای اینولین (۸ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) منجر به افزایش بیفیدوباکتریوم‌ها به طور مداوم، کاهش تعداد کلستریدیوم در میکروبیوتای مدفوع و کاهش التهاب مزمن روده می‌شود. آنها داده‌های خود را با کالبد شکافی بافت‌های سکوم و کولون موش‌هایی که در ۱۶ هفتهگی کشته شدند و مشاهده مقادیر فراوان بیفیدوباکتریوم در بافت مخاطی سکوم و کولون آنها ثابت کردند (۱۱). در پژوهشی دیگر که توسط Azpiroz و همکارانش بر روی ۷۹ بیمار (۱۸ تا ۶۰ سال) با حساسیت بیش از حد رکتوم انجام شد، داده‌های مفیدی مبنی بر اثرات سودمند SCFAs (فروکتوالیگوساکاریدهای زنجیره کوتاه) در کاهش حساسیت رکتوم و تغییر در الگوی میکروبیوتای مدفوع ارائه شد. آنها این کار را با اندازه‌گیری اتساع رکتوم و تعداد دفعات اتساع شکم در مدت ۴ هفته انجام دادند و افزایش رشد Bifidobacterium و کاهش اتساع شکم را مشاهده کردند. علاوه بر این، از آنجایی که ارتباط تنگاتنگی بین میکروبیوتای روده و اضطراب (به ویژه در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر) وجود دارد، در این پژوهش کاهش چشمگیر اضطراب و افسردگی در بیماران تحت آزمایش مشاهده شد (۱۲). در واقع، اثر ضد افسردگی پری بیوتیک‌ها به دلیل وجود محور Microbial-Gat-Brain Axis (MGBA) که یک مسیر ارتباطی عصبی-هورمونی دوطرفه بین باکتری‌های روده و سیستم عصبی است، می‌باشد. محور میکروبی مغز-روده منجر به انتقال سیگنال‌های حسی،

این هدف تمامی پری بیوتیک‌ها دارای سه ویژگی اصلی شامل مقاومت نسبت به آنزیم‌های روده در پستانداران، قابلیت تخمیر توسط میکروبیوتای روده و تحریک انتخابی برخی از باکتری‌ها است (۵). بنابراین یک پری بیوتیک توسط آنزیم‌های گوارشی میزبان هضم نمی‌شود و بدون تغییر به روده بزرگ می‌رسد. در آنجا باکتری‌های ساکارولیتیک (بیشتر Bifidobacterium و Lactobacillus) از پری بیوتیک به عنوان منبع کربن و انرژی استفاده کرده و به نوعی آن را تخمیر می‌کنند. به دنبال تخمیر پری بیوتیک‌ها که کربوهیدرات‌های غیرقابل هضم هستند، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs) مانند اسید استیک، اسید پروپیونیک و اسید بوتیریک تولید می‌شود که به عنوان منبع انرژی توسط میکروبیوم میزبان مورد استفاده قرار می‌گیرد. در نتیجه، SCFAs سبب تقویت رشد میکروبی و افزایش تولید میکروبیوتای روده می‌شود (۴).



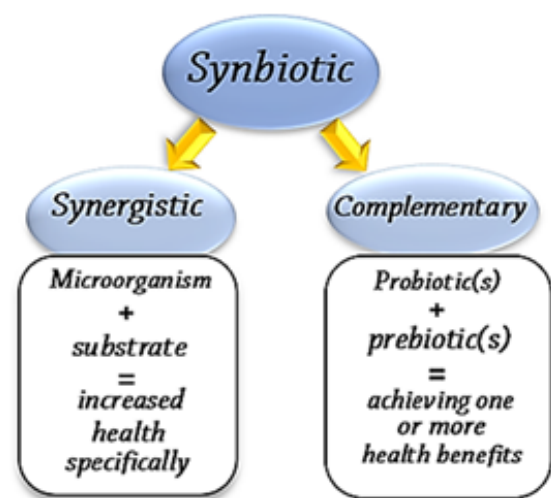
شکل ۲. مکانیسم عمل پری بیوتیک‌ها. از آنجایی که پری بیوتیک‌ها توسط آنزیم‌های گوارشی هضم نمی‌شوند، به صورت دست نخورده وارد محیط روده می‌شوند و در آنجا توسط میکروبیوم روده، تخمیر می‌شوند. به دنبال تخمیر پری بیوتیک‌ها، اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) تولید می‌شود که با تاثیر بر روی مغز، پانکراس، کبد، مغز استخوان و ماهیچه، بهبود سلامت میزبان را منجر می‌شود.

Armah و همکارانش بر بررسی اثر عصاره محلول از لپه و پوشش دانه نخود بر جوجه‌های یک روزه، فراوانی نسبی Bifidobacterium و Lactobacillus را در گروه تیمار با پوشش دانه نخود که دارای مقادیر بالایی ترکیبات زیست فعال پری بیوتیکی است، مشاهده کردند (۹). علاوه بر این، پری بیوتیک‌ها به واسطه کاهش pH و اسیدی شدن روده، کاهش رشد پاتوژن‌ها و افزایش انتقال آنها از روده را منجر می‌شوند. از جمله پاتوژن‌هایی که پری بیوتیک‌ها در مبارزه با آنها تاثیر مثبت داشتند؛ می‌توان به Escherichia، Clostridium، Turicibacter، Enterococcus، Shigella و

میکروارگانسیم‌های میزبان استفاده می‌شوند و سلامتی میزبان را در پی دارند (۲۲).

اکثر پروبیوتیک‌های مورد استفاده در فرمولاسیون سین بیوتیک‌ها، گونه‌هایی از جنس استرپتوکوک، لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم است. از طرفی اینولین، گالاکتوالیگوساکاریدها یا فروکتوالیگو ساکاریدها به عنوان مهم‌ترین پری بیوتیک‌های دخیل در فعالیت سین بیوتیک مطرح می‌شوند (۲۲، ۶). به صورت کلی می‌توان گفت، هدف اصلی ترکیب سین بیوتیک بهبود بقای میکروارگانسیم پروبیوتیک در دستگاه گوارش است (۴).

تا به حال، دو دسته از سین بیوتیک‌ها شامل سین بیوتیک مکمل و سین بیوتیک سینرژیستیک شناسایی شده‌اند. سین بیوتیک مکمل شامل یک پروبیوتیک و یک پری بیوتیک است که مستقل از هم برای دستیابی به یک یا چند مزیت سلامتی کار می‌کنند. اما در سین بیوتیک سینرژیستیک، پری بیوتیک نقش بستری را بازی می‌کند که به طور انتخابی توسط میکروارگانسیم پروبیوتیک مورد استفاده قرار می‌گیرد و عملکرد آن را افزایش می‌دهد (۲۲). شکل ۳ تفاوت‌های سین بیوتیک مکمل و سین بیوتیک سینرژیستیک را نشان می‌دهد.



شکل ۳. تفاوت‌های سین بیوتیک مکمل و سین بیوتیک سینرژیستیک. سین بیوتیک مکمل ترکیبی از پروبیوتیک (ها) و پری بیوتیک (ها) است که برای دستیابی به یک یا چند مزیت سلامتی با هم همکاری می‌کنند. در مطالعات مربوط به سین بیوتیک‌های مکمل نیازی به نشان دادن نحوه استفاده انتخابی پری بیوتیک توسط میکروارگانسیم پروبیوتیک نیست. اما در سین بیوتیک‌های سینرژیستیک یک میکروارگانسیم که لزوماً پروبیوتیک نیست همراه یک سوبسترا که لزوماً پری بیوتیک نیست؛ منجر به افزایش سلامتی میزبان به طور خاص می‌شوند. در مطالعات مربوط به سین بیوتیک‌های سینرژیستیک حتماً باید نحوه استفاده انتخابی سوبسترا مشخص شود (۲۲).

ترش‌چی و حرکتی از مغز به روده و انتقال سیگنال‌های اثر گذار بر استرس از روده به مغز می‌شود (۱۳). به منظور بررسی اثر ضد افسردگی پری بیوتیک‌ها، تحقیقات متعددی تاکنون صورت گرفته است. داده‌های Burokas و همکارانش این اثر را در مدل‌های موش آزمایشگاهی به اثبات می‌رساند. آنها به مدت سه هفته موش‌های نر که با اسیدهای چرب زنجیره کوتاه تغذیه می‌شدند را در معرض استرس روانی-اجتماعی قرار دادند. با انجام آزمایشات متعدد کاهش ترشح کورتیکوسترون، ترکیب ناشی از استرس و همچنین اصلاح بیان ژن خاصی در هیپوکامپ و هیپوتالاموس موش‌های تحت درمان را مشاهده کردند (۱۴). با این حال، نتایج آزمایشاتی که بر روی ۲۴ فرد بزرگسال به مدت ۴ هفته انجام شد، تغییری در افسردگی، استرس یا اضطراب مشاهده نشد (۱۵).

همچنین نتایج آزمایشی که بر روی ۴۵ فرد با رده سنی ۱۸ تا ۵۹ سال انجام شد، نشان داد مصرف ۴ هفته‌ای مواد غذایی حاوی پری بیوتیک (غلات کامل، سبزیجات حاوی پری بیوتیک و میوه‌ها)، تغییرات قابل توجهی در سطح ۴۰ لیپید مدفوع و متابولیت‌های تریپتوفان را در پی دارد. در نتیجه می‌توان گفت استفاده از رژیم غذایی مبتنی بر پری بیوتیک و جلوگیری از مصرف غذاهای ناسالم، احتمال کاهش استرس را در پی خواهد داشت (۱۶). با وجود این، برای بررسی دقیق اثر پری بیوتیک‌ها در تغییرات خلق و خوی انسانی، نیاز به انجام مطالعات بیشتری است. علاوه بر موارد ذکر شده، پری بیوتیک‌ها منجر به تعدیل تولید موسین، کاهش سطح LDL خون، درمان پوسیدگی دندان (۴)، افزایش جذب آهن (۹)، بهبود جذب کلسیم و افزایش تراکم استخوان (۱۷)، کاهش اضافه وزن (۱۸)، کاهش قند خون ناشتا و افزایش تولید سرمی گلوکونئوز کبدی (۱۹)، کاهش علائم حرکتی و غیر حرکتی بیماری پارکینسون (۲۰)، تعدیل سنتز ترکیبات عصبی مانند دوپامین و سروتونین و به دنبال آن بهبود علائم اوتیسم (۲۱) می‌شوند.

### سین بیوتیک‌ها

این ترکیبات نخستین بار حدود ۳۰ سال پیش به عنوان مخلوطی از پروبیوتیک‌ها و پری بیوتیک‌ها با تاثیر مثبت بر سلامت میزبان، معرفی شدند. در واقع اصطلاح سین بیوتیک از پیشوند یونانی "Syn" به معنای "با هم" و پسوند "Biotic" به معنای "مربوط به زندگی" تشکیل شده است. در سال ۲۰۱۹ انجمن علمی پروبیوتیک‌ها و پری بیوتیک‌ها (ISAPP) تعریف جامعی از سین بیوتیک‌ها ارائه داد و آنها را مخلوطی از میکروارگانسیم‌های زنده و سوبستراها تعریف کرد که به طور انتخابی توسط

نتایج یک مطالعه تصادفی که بر روی ۳۸ فرد مبتلا به سندرم متابولیک انجام شد، تاثیر مثبت سین بیوتیک‌ها در درمان این بیماری را نشان می‌دهد. در این مطالعه افراد شرکت کننده با رده سنی ۱۸ سال به بالا، به مدت ۲۸ هفته کپسول‌های سین بیوتیک حاوی ۲۰۰ میلیون باکتری از هفت سویه به همراه فروکتوالیگو ساکارید را به صورت روزانه ۲ ساعت پس از صرف هر وعده غذایی مصرف کردند. پس از ۲۸ هفته درمان، محاسبه پارامترهای مربوط به سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین، کاهش سطح قند خون ناشتا و بهبود مقاومت به انسولین را نشان داد (۲۳). همچنین در آزمایشی مشابه که بر روی ۸۱ بیمار دیابتی انجام شد، اثبات کردند که مصرف ۸ هفته‌ای نان سین بیوتیک به میزان ۳ بار در روز، اثرات مفیدی بر متابولیسم انسولین در بیماران دیابتی خواهد داشت (۲۴).

بر اساس مطالعات انجام شده سین بیوتیک‌ها اثرات مثبتی در کاهش وزن از خود نشان داده‌اند (۲۵). در آزمایشی که صفوی و همکارانش بر روی ۷۰ شرکت کننده دارای نمایه توده بدنی (BMI) برابر یا بالاتر از صدک ۸۵ با رده سنی ۶ تا ۱۸ ساله انجام دادند، متوجه شدند که مصرف ۸ هفته‌ای مکمل سین بیوتیک منجر به کاهش دور کمر و کاهش نسبت دور کمر به دور باسن در شرکت کنندگان شده است. همچنین کاهش معنی‌داری در سطح تری‌گلیسیرید سرم و کلسترول کم‌چگال را مشاهده کردند (۲۶). آزمایشات دیگر نیز نشان دادند که برخی از سین بیوتیک‌ها توانایی کاهش BMI و کاهش توده بدنی در زنان را دارند (۲۵). همچنین در مطالعاتی که بر روی موش‌ها انجام شد، محصول سین بیوتیک حاوی لاکتوباسیلوس رامنوسوس، بیفیدوباکتریوم و اینولین، کاهش سطح کلسترول خون را در پی داشت (۴). با این وجود، داده‌های آزمایشات اسلام پرست و همکارانش بر روی ۳۸ فرد مبتلا به سندرم متابولیک، در مدت ۲۸ هفته‌ای مصرف مکمل سین بیوتیک، کاهش در سطح HDL، LDL، TG و TAG را نشان نداد (۲۳).

نشان داده شده است که دلیل وجود محور روده-کبد (۲۵)، سین بیوتیک‌ها با تعدیل مسیرهای سیگنالینگ التهابی (۲۳)، تنظیم سیستم ایمنی (۴) و کاهش آنزیم‌های کبدی از جمله آلانین آمینو ترانسفراز (ALT)، منجر به بهبود عملکرد کبد در بیماران مبتلا به فیروز کبدی می‌شوند (۲۷). مطالعات بیشتر نشان دادند، استفاده از سین بیوتیک‌ها ممکن است ترومای جراحی به ویژه ترومای جراحی دستگاه گوارش که منجر به عدم تعادل میکروبی در روده می‌شود را کاهش دهند. در نتیجه طول درمان با آنتی بیوتیک و مدت زمان بستری در بیمارستان، کاهش می‌یابد (۲۸). در آزمایشی دیگر که بر روی خوک‌های تازه از شیر

گرفته شده انجام شد، سین بیوتیک‌ها استفاده از آنتی بیوتیک‌ها را محدود کردند. تاکنون آنتی بیوتیک‌ها به منظور کاهش اثرات منفی ناشی از شیر گرفتن شامل افزایش سطح کورتیزول، افزایش حساسیت به بیماری و اختلال در یکپارچگی روده، به خوک‌ها داده می‌شدند؛ اما به دلیل نگرانی‌های مربوط به بروز مقاومت‌های آنتی بیوتیکی، آزمایشی مبنی بر جایگزینی آنتی بیوتیک‌ها با سین بیوتیک‌ها در خوک‌های تازه از شیر گرفته شده، انجام شد. نتایج این آزمایش نشان داد مصرف ترکیبی از ال-گلوتامین و ۲۰ درصد سین بیوتیک تا ۳۴ روز پس از از شیر گرفتن خوک‌ها، باعث بهبود رشد در آنها می‌شود (۲۹).

مطالعات بیشتر نشان می‌دهد سین بیوتیک‌ها منجر به توسعه میکروبیوتای مفید در روده و مهار پاتوژن‌های بالقوه در دستگاه گوارش می‌شوند (۴)، اثر پیشگیرانه بر سرطان کولورکتال دارند (۳۰)، شدت عوارض جانبی شیمی درمانی و پرتو درمانی را کاهش می‌دهند (۳۱)، منجر به تنظیم هیجان در بیماران مبتلا به اختلال کم توجهی بیش فعالی (ADHD) می‌شوند (۳۲)، درماتیت آتوپیک کودکان (AD) را در کودکان خردسال بهبود می‌بخشند (۳۳) و با بهبود جذب کلسیم، منیزیم و فسفر (۴) و جلوگیری از پوسیدگی دندان، بهبود سلامت دهان را در پی دارند (۳۴).

### پست بیوتیک‌ها

پست بیوتیک واژه‌ای یونانی به معنای پس از زندگی است. انجمن علمی پروبیوتیک‌ها و پری بیوتیک‌ها (ISAPP) در اواسط سال ۲۰۲۱ پست بیوتیک‌ها را اینگونه تعریف کرد: «میکروارگانسیم‌های بی جان و غیرزنده‌ای که متابولیت‌های آنها برای سلامتی میزبان مفید است». امروزه پست بیوتیک‌ها به عنوان "سلول‌های میکروبی غیر زنده یا غیرفعال" در واقع، پست بیوتیک‌ها ترکیبات تخمیری عملکردی و جزء محصولات جانبی متابولیک پروبیوتیک‌ها هستند. به نوعی دیگر، این ترکیبات نتیجه فرآیند تخمیر یا فعالیت متابولیسی میکروارگانسیم‌های دستگاه گوارش هستند که باعث اثرات مفیدی در سلامتی میزبان و بهبود عملکرد میکروبیوم‌های روده می‌شوند. به طور کلی، پست بیوتیک‌ها وزن مولکولی پایینی دارند که ۸۰ درصد آنها از پروبیوتیک و ۲۰ درصد آنها از ترکیبات غیر زنده که از میکروبیوم ترشح می‌شوند، تشکیل شده است (۷).

پست بیوتیک‌ها در انواع مختلفی بر اساس ساختار و فعالیت زیستی طبقه بندی می‌شوند. در شکل ۴ کلاس‌های متعدد پست بیوتیک‌ها دسته بندی شده‌اند (۳۵).

آنزیم‌های تولید شده توسط میکروارگانیسم‌ها با اثر بر روی سیستم عصبی روده و سیستم عصبی مرکزی می‌توانند رفتار و عملکرد شناختی انسان و حیوانات را تعدیل کنند (۱). در مطالعه‌ای نشان داده شد بوتیرات و پروپیونات با فعال سازی محور مغز- روده و القای گلوکونوژنز منجر به مزایای متابولیکی متعدد در روده می‌شوند (۴۲).

به صورت کلی تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد پست بیوتیک‌ها از چاقی جلوگیری می‌کنند (۲)، اثر ضد سرطانی و ضد التهابی دارند (۴۲)، فرآیند بهبود زخم را سرعت می‌بخشند (۴۳)، از پوسیدگی دندان جلوگیری می‌کنند (۲۷)، رشد میکروارگانیسم‌های پاتوژن در روده را مهار می‌کنند (۴۴)، بروز اسهال را کاهش می‌دهند (۴۵، ۴۶) و آلرژی غذایی را بهبود می‌بخشند (۴۷). پست بیوتیک‌ها همچنین می‌توانند جایگزینی مناسب برای آنتی بیوتیک‌ها باشند. در مطالعه‌ای که Karem و همکارانش به منظور تعیین فعالیت بازدارندگی پست بیوتیک‌های تولید شده توسط ۶ سویه لاکتوباسیلوس پلاتناروم انجام دادند دریافتند با توجه به مهار پاتوژن‌هایی مانند لیستریا مونوسایتوژنز، سالمونلا، اشرشیا کلی و کلستریدیوم دیفیسیل توسط پست بیوتیک‌ها، این نسل از پروبیوتیک‌ها می‌توانند به جای آنتی بیوتیک‌ها در تغذیه دام‌ها مورد استفاده قرار بگیرند (۴۸).

## بحث

در دهه‌های اخیر عوارض احتمالی استفاده از پروبیوتیک‌ها از جمله باکتری می و واکنش‌های آلرژیک در نوزادان، سالمندان و افراد دچار نقص سیستم ایمنی (۴)، منجر به ظهور ترکیبات جدیدی با عنوان نسل جدید پروبیوتیک‌ها شد. پری بیوتیک‌ها، سین بیوتیک‌ها و پست بیوتیک‌ها از جمله این ترکیبات هستند که مطالعات زیادی در مورد آنها صورت گرفته است (۲). پری بیوتیک‌ها مواد غذایی مصرفی باکتری‌های روده، سین بیوتیک‌ها ترکیبی از پروبیوتیک‌ها و پری بیوتیک‌ها و پست بیوتیک‌ها ترکیبات تولیدی باکتری‌ها می‌باشند که به صورت انتخابی توسط میزبان مصرف می‌شوند و برای سلامتی مفید هستند (۱). جدول ۱ ویژگی‌های هر کدام از پروبیوتیک‌های نسل جدید را به صورت مجزا نشان می‌دهد. همچنین در راستای کاهش عوارض جانبی پروبیوتیک‌ها، پزشکی شخصی سازی شده به عنوان راهکاری نوین مطرح است. طبق تعریف موسسه ملی بهداشت ایالات متحده آمریکا (NIH) پزشکی شخصی سازی شده شیوه نوظهور پزشکی است که از مشخصات ژنتیکی فرد برای هدایت تصمیمات



شکل ۴. پست بیوتیک‌ها به صورت کلی در ۶ کلاس شامل اسیدهای چرب زنجیره کوتاه، پپتیدها و پروتئین‌ها، باکتریوسین‌ها، اکزوپولی ساکاریدها، ویتامین‌ها و اسیدهای آلی قرار می‌گیرند.

## مکانیسم عمل پست بیوتیک‌ها

مکانیسم عمل این نسل از پروبیوتیک‌ها به طور کامل شناخته نشده است. اما احتمال می‌رود که آنها نیز مانند پروبیوتیک‌ها و پری بیوتیک‌ها با تعدیل میکروبیوتای روده، تقویت عملکرد سد روده و تنظیم سیستم ایمنی را منجر می‌شوند (۳۶، ۲). به صورت کلی پنج مکانیسم عمل برای پست بیوتیک‌ها فرض شده است (۱):

### ۱. تعدیل مفید میکروبیوتا

در مطالعه‌ای که بر روی موش‌های آلوده به سیتروباکتر رودنتیوم انجام شد، مصرف ۱۴۰ میلی مولار مکمل بوتیرات منجر به افزایش لاکنوسپیراسه و پروتئوباکتری‌ها و کاهش کلستریدیا در موش‌های تحت درمان شد (۳۷).

### ۲. افزایش عملکرد سد اپیتلیال

پست بیوتیک‌ها با تنظیم وضعیت سد روده، توانایی بهبود بیماری‌های متابولیک را دارند (۳۶). پروتئین‌های ترشح شده از پروبیوتیک‌ها و اکزوپولی ساکاریدهای تولید شده توسط گونه‌هایی از بیفیدوباکتریوم از طریق مکانیسم‌های سیگنال دهی، با کاهش التهاب عملکرد سد اپیتلیال را افزایش می‌دهند (۳۸، ۳۹).

### ۳. تعدیل پاسخ‌های ایمنی

لیپوتیکونیک اسید، لیپو پلی ساکاریدها، لیپو پروتئین‌ها و اسید لاکتیک از جمله پست بیوتیک‌هایی هستند که با اتصال به گیرنده‌های ایمنی و بیان سایتوکین‌های مختلف، تعدیل پاسخ‌های سیستم ایمنی را در میزبان منجر می‌شوند (۱).

### ۴. تعدیل متابولیسم سیستمیک

اسیدهای چرب زنجیره کوتاه مانند پروپیونات حاصل از تخمیر میکروبی توانایی بهبود حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز را دارند (۴۰). بوتیرات نیز می‌تواند استرس اکسیداتیو در روده بزرگ را تحت تاثیر قرار دهد (۴۱).

### ۵. سیگنال دهی از طریق سیستم عصبی

Activate V

Go to Settings

جدول ۱: مقایسه مزایا و معایب پروبیوتیک‌ها با نسل جدید آنها شامل پری‌بیوتیک‌ها، سین‌بیوتیک‌ها و پست‌بیوتیک‌ها

| مزایا   | سین بیوتیک  | پری بیوتیک  | پروبیوتیک  |
|---|---|---|--|
| ضد سرطان (۴۲)   | آنتی‌اکسیدان (۶، ۲۸) / پیشگیری و درمان سرطان دهانه رحم (۲۴)                                     | پیشگیری از سرطان کولورکتال (۵، ۱۰)  | پیشگیری و درمان اسهال (۴)  |
| بهبود زخم (۴۳)  | تنظیم هیجان (۲۵)  | بهبود افسردگی (۱۲، ۱۳)  | بهبود مشکلات روانی (۲)   |
| ضد میکروب (۵۱، ۴۴)  | پیشگیری از بیماری کبد چرب غیر الکلی (۲۲)  | مهار تکثیر باکتری‌های بیماری‌زا در روده (۱۰)  | مبارزه با بیوفیلیم‌های عفونی (۵۱)  |
| جلوگیری از چاقی (۲)                                       | کاهش سطح قند خون ناشتا (۲۸)   | پیشگیری از چاقی (۱۸)  | جلوگیری از رشد توده چربی و آسیب کبدی (۵۲)                                  |
| تعدیل سیستم ایمنی (۱)                                     | بهبود جذب کلسیم، منیزیم و فسفر (۴)  | بهبود جذب کلسیم (۱۷)  | تعدیل سیستم ایمنی (۵۳)   |
| ضد التهاب (۴۲، ۷)   | کاهش عوارض شیمی درمانی (۲۴)   | کاهش استرس (۱۶)   | حفظ هموستاز سیستم سروتونین (۵۴)  |
| بهبود انرژی غذایی (۴۸)                                    | پیشگیری از عفونت‌ها و عوارض جراحی (۲۲)  | بهبود علائم اوتیسم (۱۳، ۲۱)   | درمان سندرم روده تحریک پذیر (۲۳)   |
| <b>معایب</b>  |   |   |  |
| زیست تخریب پذیر نیستند (۷)                                | اثر مطلوب آن تنها در صورت تجویز دوز صحیح واحدهای تشکیل دهنده کلنی توسط فرد متخصص رخ می‌دهد (۲۵) | از آنجایی که تغییرات میکروبیوتای روده را در سطح سوبیه‌ها و گونه‌های منفرد انجام می‌دهد، عملکرد آن از قبل قابل پیش بینی نیست (۴) | احتمال وقوع باکتری‌ها در افراد دچار نقص سیستم ایمنی (۷، ۵۲)                |
| باکتریوسین‌ها ممکن است علیه میکروبیوم میزبان عمل کنند (۲) | ساخت آن نیاز به مطالعات زیاد، طراحی، مدل سازی و فرمولاسیون-های مختلف دارد (۲۲)                  | فرآیند تولید آن در مقیاس صنعتی پرهزینه است (۱۷)   | ضعف حافظه کوتاه مدت و دشواری در تمرکز به دلیل رشد بیش از حد آن در روده (۷) |

مرتبط با پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری استفاده می‌کند (۴۹). پزشکی فرد محور با تکیه بر تفاوت‌های میکروبیوم در افراد مختلف و ارتباط میکروبیوم با بیماری‌هایی مثل دیابت، سرطان و سیروز، رویکرد درمانی جدیدی در علم پزشکی ایجاد کرده است. به نظر می‌رسد به دلیل تأثیری که پروبیوتیک‌ها و نسل جدید آنها در تعدیل میکروبیوم میزبان دارند، کاربرد درمانی این ترکیبات در پزشکی فرد محور به عنوان موضوعات جذاب در سال‌های آینده مورد مطالعه قرار گیرد (۵۰).

با وجود اینکه عملکرد پری، سین و پست بیوتیک‌ها در پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها در مطالعات متعدد بالینی بر روی نمونه‌های انسانی و حیوانی، مورد آزمایش قرار گرفته است؛ اما به دلیل عدم انجام آزمایش‌های پایداری به صورت قطعی نمی‌توان در ارتباط با عملکرد درمانی آنها نظری صادر کرد. چراکه در بسیاری از مطالعات بالینی انجام شده، شرکت کنندگان پس از پایان دوره درمان به منظور انجام آزمایش‌های پایداری نتایج، پیگیری نشده‌اند (۲۹). همچنین در تعدادی از آزمایشات بالینی انجام شده، عوارض نامطلوبی

مانند افزایش حرکات روده، یبوست، نفخ، اسهال، حالت تهوع و حتی باکتری‌ها دیده می‌شود که ارتباط دقیق آنها با مصرف پروبیوتیک‌های نسل جدید همچنان موضوعی مورد بحث است (۱۲). با این توصیف، بسیاری از محققان صراحتاً نیاز به آزمایش‌های بالینی انسانی دقیق‌تر را به منظور اطمینان از عملکرد این ترکیبات بیان کرده‌اند (۱۴).

به صورت کلی می‌توان گفت مکانیسم‌های دقیقی که پری بیوتیک‌ها، سین بیوتیک‌ها و پست بیوتیک‌ها از طریق آن اثرات درمانی خود را اعمال می‌کنند، هنوز به طور کامل مشخص نشده است و به منظور دستیابی به کاربرد موفقیت آمیز بالینی این ترکیبات نیاز به انجام تحقیقات گسترده تر است. با این وجود، داده‌های حاصل از مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که این نسل از پروبیوتیک‌ها پتانسیل ایجاد انقلابی در سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی را داشته باشند. همچنین می‌توان با اطمینان گفت که پری بیوتیک‌ها و سین بیوتیک‌ها پتانسیل زیادی برای پیشگیری و درمان سرطان‌ها از جمله سرطان روده بزرگ دارند (۲۳).

مجموعه‌ای از اجزاء سلول باکتری هستند که قابلیت حیات ندارند (۵۲)؛ پروتئوبیوتیک‌ها متابولیت‌های پروتئینی هستند که طی مراحل تخمیر توسط پروبیوتیک‌ها تولید می‌شوند (۵۵)؛ سایکوبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که از طریق محور میکروبی مغز-روده منجر به درمان بیماری‌های روحی-روانی می‌شوند (۵۷) و ایمونوبیوتیک‌ها پروبیوتیک‌های اثرگذار بر سیستم ایمنی هستند (۵۶). تحقیقات انجام شده در این مطالعه نشان داد تعاریف دقیق و جامعی از سایر ترکیبات نامبرده در نسل جدید پروبیوتیک‌ها ارائه نشده است. لذا مفهوم سازی و مطالعه در مورد مکانیسم عمل آنها می‌تواند به عنوان موضوعی جذاب در تحقیقات آینده مورد بررسی قرار گیرد.

علی‌رغم تحقیقات گسترده در ارتباط با عملکرد نسل جدید پروبیوتیک‌ها در درمان و پیشگیری از بیماری‌های انسان، بسیاری از اختلالات جسمانی از جمله آلرژی، آسم، رینیت آلرژیک (۲۶)، اگزما در بزرگسالان (۶) و عفونت‌های بعد از عمل جراحی در بیماران بخش مراقبت‌های ویژه (۳۳) همچنان مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند. مطالعات بیشتر نشان می‌دهند، ترکیباتی نظیر پاراپروبیوتیک‌ها (۵۲)، پروتئوبیوتیک‌ها (۵۵)، ایمونوبیوتیک‌ها، سایکوبیوتیک‌ها، ایمونوبیوتیک‌ها، ژروبیوتیک‌ها، درمابیوتیک‌ها، اورال بیوتیک‌ها، کاردیوبیوتیک‌ها، اوروژینوبیوتیک‌ها و گاستروبیوتیک‌ها (۵۶) نیز به عنوان ترکیبات دیگری از نسل جدید پروبیوتیک‌ها مطرح هستند. پاراپروبیوتیک‌ها سوبه‌های باکتری یا

## REFERENCES

- Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:649-67.
- Ji J, Jin W, Liu SJ, Jiao Z, Li X. Probiotics, prebiotics, and postbiotics in health and disease. *MedComm* (2020). 2023;4:e420.
- Chen D, Wu J, Jin D, Wang B, Cao H. Fecal microbiota transplantation in cancer management: Current status and perspectives. *Int J Cancer* 2019;145:2021-31.
- Markowiak P, Ślizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients* 2017;9:1021.
- Bevilacqua A, Campaniello D, Speranza B, Racioppo A, Sinigaglia M, Corbo MR. An Update on Prebiotics and on Their Health Effects. *Foods* 2024;13:446.
- Mounir M, Ibjibjien A, Farih K, Rabetafika HN, Razafindralambo HL. Synbiotics and Their Antioxidant Properties, Mechanisms, and Benefits on Human and Animal Health: A Narrative Review. *Biomolecules* 2022;12:1443.
- Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. The Concept of Postbiotics. *Foods* 2022;11:1077.
- Hosseini SH, Farhangfar A, Moradi M, Dalir-Naghadeh B. Beyond probiotics: Exploring the potential of postbiotics and parabiotics in veterinary medicine. *Res Vet Sci* 2024;167:105133.
- Armah A, Jackson C, Kolba N, Gracey PR, Shukla V, Padilla-Zakour OI, et al. Effects of Pea (*Pisum sativum*) Prebiotics on Intestinal Iron-Related Proteins and Microbial Populations In Vivo (*Gallus gallus*). *Nutrients* 2024;16:1856.
- Ohara T, Suzutani T. Intake of *Bifidobacterium longum* and Fructo-oligosaccharides prevents Colorectal Carcinogenesis. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2018;8:11-17.
- Koleva PT, Valcheva RS, Sun X, Gänzle MG, Dieleman LA. Inulin and fructo-oligosaccharides have divergent effects on colitis and commensal microbiota in HLA-B27 transgenic rats. *Br J Nutr* 2012;108:1633-43.
- Azpiroz F, Dubray C, Bernalier-Donadille A, Cardot JM, Accarino A, Serra J, et al. Effects of scFOS on the composition of fecal microbiota and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29.
- Leo A, De Caro C, Mainardi P, Tallarico M, Nesci V, Marascio N, et al. Increased efficacy of combining prebiotic and postbiotic in mouse models relevant to autism and depression. *Neuropharmacology*. 2021;198:108782.
- Burokas A, Arbolea S, Moloney RD, Peterson VL, Murphy K, Clarke G, et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biol Psychiatry* 2017;82:472-87.

15. Mysonhimer AR, Cannavale CN, Bailey MA, Khan NA, Holscher HD. Prebiotic Consumption Alters Microbiota but Not Biological Markers of Stress and Inflammation or Mental Health Symptoms in Healthy Adults: A Randomized, Controlled, Crossover Trial. *J Nutr* 2023;153:1283-96.
16. Berding K, Bastiaanssen TFS, Moloney GM, Boscaini S, Strain CR, Anesi A, et al. Feed your microbes to deal with stress: a psychobiotic diet impacts microbial stability and perceived stress in a healthy adult population. *Mol Psychiatry* 2023;28:601-10.
17. Porwal K, Pal S, Kulkarni C, Singh P, Sharma S, Singh P, et al. A prebiotic, short-chain fructo-oligosaccharides promotes peak bone mass and maintains bone mass in ovariectomized rats by an osteogenic mechanism. *Biomed Pharmacother* 2020;129:110448.
18. Zhang Z, Lin T, Meng Y, Hu M, Shu L, Jiang H, et al. FOS/GOS attenuates high-fat diet induced bone loss via reversing microbiota dysbiosis, high intestinal permeability and systemic inflammation in mice. *Metabolism* 2021;119:154767.
19. Zhang Q, Yu H, Xiao X, Hu L, Xin F, Yu X. Inulin-type fructan improves diabetic phenotype and gut microbiota profiles in rats. *PeerJ* 2018;6:e4446.
20. Hall DA, Voigt RM, Cantu-Jungles TM, Hamaker B, Engen PA, Shaikh M, et al. An open label, non-randomized study assessing a prebiotic fiber intervention in a small cohort of Parkinson's disease participants. *Nat Commun* 2023;14:926.
21. Grimaldi R, Cela D, Swann JR, Vulevic J, Gibson GR, Tzortzis G, et al. In vitro fermentation of B-GOS: impact on faecal bacterial populations and metabolic activity in autistic and non-autistic children. *FEMS Microbiol Ecol* 2017;93:fw233.
22. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:687-701.
23. Eslamparast T, Zamani F, Hekmatdoost A, Sharafkhah M, Eghtesad S, Malekzadeh R, et al. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Br J Nutr* 2014;112:438-45.
24. Tajadadi-Ebrahimi M, Bahmani F, Shakeri H, Hadaegh H, Hijjafari M, Abedi F, et al. Effects of daily consumption of synbiotic bread on insulin metabolism and serum high-sensitivity C-reactive protein among diabetic patients: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Ann Nutr Metab* 2014;65:34-41.
25. Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *Int J Mol Sci* 2016;17:928.
26. Safavi M, Farajian S, Kelishadi R, Mirlohi M, Hashemipour M. The effects of synbiotic supplementation on some cardio-metabolic risk factors in overweight and obese children: a randomized triple-masked controlled trial. *Int J Food Sci Nutr* 2013;64:687-93.
27. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr* 2014;99:535-42.
28. Zhang MM, Cheng JQ, Lu YR, Yi ZH, Yang P, Wu XT. Use of pre-, pro- and synbiotics in patients with acute pancreatitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:3970-78.
29. McConn BR, Duttlinger AW, Kpodo KR, Eicher SD, Richert BT, Johnson JS. Replacing dietary antibiotics with 0.20% l-glutamine and synbiotics following weaning and transport in pigs. *J Anim Sci* 2020;98:skaa272.
30. Fotiadis CI, Stoidis CN, Spyropoulos BG, Zografos ED. Role of probiotics, prebiotics and synbiotics in chemoprevention for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2008;14:6453-57.
31. Gutiérrez Salmeán G, Delgadillo González M, Rueda Escalona AA, Leyva Islas JA, Castro-Eguiluz D. Effects of prebiotics, probiotics, and synbiotics on the prevention and treatment of cervical cancer: Mexican consensus and recommendations. *Front Oncol* 2024;14:1383258.
32. Allahyari P, Abbas Toriki S, Aminnezhad Kavkani B, Mahmoudi Z, Mousavi Hoseini MS, Moradi M, et al. A systematic review of the beneficial effects of prebiotics, probiotics, and synbiotics on ADHD. *Neuropsychopharmacol Rep* 2024;44:300-307.

33. Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in children: a randomized-controlled trial. *Iran J Pediatr* 2011;21:225-30.
34. Luo SC, Wei SM, Luo XT, Yang QQ, Wong KH, Cheung PCK, et al. How probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics prevent dental caries: an oral microbiota perspective. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2024;10:14.
35. Prajapati N, Patel J, Singh S, Yadav VK, Joshi C, Patani A, et al. Postbiotic production: harnessing the power of microbial metabolites for health applications. *Front Microbiol* 2023;14:1306192.
36. Li HY, Zhou DD, Gan RY, Huang SY, Zhao CN, Shang A, et al. Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients* 2021;13:3211.
37. Jiminez JA, Uwiera TC, Abbott DW, Uwiera RRE, Inglis GD. Butyrate Supplementation at High Concentrations Alters Enteric Bacterial Communities and Reduces Intestinal Inflammation in Mice Infected with *Citrobacter rodentium*. *mSphere* 2017;2:e00243-17.
38. Yan F, Liu L, Dempsey PJ, Tsai YH, Raines EW, Wilson CL, et al. A *Lactobacillus rhamnosus* GG-derived soluble protein, p40, stimulates ligand release from intestinal epithelial cells to transactivate epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 2013;288:30742-51.
39. Gao J, Li Y, Wan Y, Hu T, Liu L, Yang S, et al. A Novel Postbiotic From *Lactobacillus rhamnosus* GG With a Beneficial Effect on Intestinal Barrier Function. *Front Microbiol* 2019;10:477.
40. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Zitoun C, Duchamp A, Bäckhed F, Mithieux G. Microbiota-Produced Succinate Improves Glucose Homeostasis via Intestinal Gluconeogenesis. *Cell Metab* 2016;24:151-57.
41. Panebianco C, Villani A, Pisati F, Orsenigo F, Ulaszewska M, Latiano TP, et al. Butyrate, a postbiotic of intestinal bacteria, affects pancreatic cancer and gemcitabine response in in vitro and in vivo models. *Biomed Pharmacother* 2022;151:113163.
42. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* 2014;156:84-96.
43. Varian BJ, Poutahidis T, DiBenedictis BT, Levkovich T, Ibrahim Y, Didyk E, et al. Microbial lysate upregulates host oxytocin. *Brain Behav Immun* 2017;61:36-49.
44. Kareem KY, Hooi Ling F, Teck Chwen L, May Foong O, Anjas Asmara S. Inhibitory activity of postbiotic produced by strains of *Lactobacillus plantarum* using reconstituted media supplemented with inulin. *Gut Pathog* 2014;6:23.
45. Nocerino R, Paparo L, Terrin G, Pezzella V, Amoroso A, Cosenza L, et al. Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent infectious diseases in children: A randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2017;36:118-25.
46. Thu TV, Loh TC, Foo HL, Yaakub H, Bejo MH. Effects of liquid metabolite combinations produced by *Lactobacillus plantarum* on growth performance, faeces characteristics, intestinal morphology and diarrhoea incidence in postweaning piglets. *Trop Anim Health Prod* 2011;43:69-75.
47. Shi J, Wang Y, Cheng L, Wang J, Raghavan V. Gut microbiome modulation by probiotics, prebiotics, synbiotics and postbiotics: a novel strategy in food allergy prevention and treatment. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2024;64:5984-6000.
48. Kareem KY, Hooi Ling F, Teck Chwen L, May Foong O, Anjas Asmara S. Inhibitory activity of postbiotic produced by strains of *Lactobacillus plantarum* using reconstituted media supplemented with inulin. *Gut Pathog* 2014;6:23.
49. U.S. National Institutes of Health, U.S. National Library of Medicine. Genetics home reference: Glossary.
50. Behrouzi A, Nafari AH, Siadat SD. The significance of microbiome in personalized medicine. *Clin Transl Med* 2019;8:16.
51. Alaei M, Aghakhani F, Falsafi S, Mazaheri H, Behrouzi A. Introduce a novel post-biotic against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation using *Escherichia coli* Nissle1917 outer membrane vesicles. *BMC Res Notes* 2023;16:201.
52. Ashrafian F, Keshavarz Azizi Raftar S, Shahyari A, Behrouzi A, Yaghoobfar R, Lari A, et al. Comparative effects of alive and pasteurized *Akkermansia muciniphila* on normal diet-fed mice. *Sci Rep* 2021;11:17898.

53. Behrouzi A, Mazaheri H, Falsafi S, Tavassol ZH, Moshiri A, Siadat SD. Intestinal effect of the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 and its OMV. *J Diabetes Metab Disord* 2020;19:597-604.
54. Yaghoubfar R, Behrouzi A, Zare Banadkoki E, Ashrafian F, Lari A, Vaziri F, et al. Effect of *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, and Their Extracellular Vesicles on the Serotonin System in Intestinal Epithelial Cells. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2021;13:1546-56.
55. Tarsillo B, Priefer R. Proteobiotics as a new antimicrobial therapy. *Microb Pathog* 2020;142: 104093.
56. Karukuvelraja R, Saranya, N. Exploring the Multitude: A Review on Different Categorization of Probiotics. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2025.
57. Binda S, Tremblay A, Iqbal UH, Kassem O, Le Barz M, Thomas V, et al. Psychobiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Where Do We Go from Here? *Microorganisms* 2024;12:634.