

## پروبیوتیک‌ها، نسل جدیدی از داروهای زنده

دکتر نریمان مصفا<sup>۱\*</sup>

اگرچه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### مقدمه و تاریخچه

تاریخچه کشف، تولید و استفاده از فرآورده‌های تخمیری حاصل از شیر، به ده هزار سال قبل از میلاد مسیح، در خاورمیانه شامل بالکان و در اقوام آریایی مستقر در سرزمین‌های ایران و ترکیه امروزی باز می‌گردد. آریایی‌ها، لبنیات را به عنوان غذای ابدی انسان پنداشته و اثرات سودمند آنرا در حفظ سلامتی و بقای نسل‌ها، ستایش می‌کردند. آنچه به صورت علمی، سیطره غرب شاهد شکوفایی آن بوده است، اولین بار توسط دانشمند بیولوژیست روسی، الی مچنیکف برنده جایزه نوبل در سال ۱۹۰۰ میلادی ابداع گردید. او استفاده از باسیلوس‌ها را که باکتری‌های مولد اندوسپور هستند، در ماست‌سازی مدرن به راه انداخت. او بارها گزارشاتی مبنی بر دلایل عمر طولانی روستائیان ساکن بالکان را که مصرف مداوم و فراوانی از محصولات تخمیری داشتند، ارائه نمود. تأکید وی، مرتبط با حضور ارگانیزم‌های زنده در این فرآوری بود. این تکنولوژی ساده و بی‌دردسر صنعت غذایی، در طول جنگ جهانی دوم به اروپا راه یافت و ساکنین محنت‌زده این قاره را با این ماده غذایی سودمند آشنا ساخت. بدین ترتیب، بعدها به مجموعه ارگانیزم‌هایی که علاوه بر دخالت در فرآیند تخمیر، سبب حفظ سلامت و تثبیت میکروفلورای دستگاه گوارش می‌گردد، عنوان پروبیوتیک اعطا گردید. پروبیوتیک‌ها، علاوه بر خود، جمعیت باکتری‌های مفید دستگاه روده‌ای را افزایش می‌دهند. تحول نوین در صنعت غذا سازی به کمک فرآورده‌های تخمیری، به علوم بیولوژیکی نیز راه یافت. بطوری که پروبیوتیک‌تراپی، حاصل این تکامل در

روند میکروبیولوژی غذایی است. پروبیوتیک‌تراپی عبارت است از بلع ارگانیزم‌های زنده که اثرات سودمندی بر سلامتی موجودات برجای می‌گذارند و ریزمحیط میکروبی آنها را دستکاری می‌کنند. پروبیوتیک‌ها، مانع از رشد و تهاجم میکروب‌های بیماریزا در سطوح مخاطی می‌گردند. شروع این روش درمانی، از سال ۱۹۲۵ با ایجاد تحول در صنایع تولید لبنیات، بخصوص ماست‌سازی آغاز گردید و در سال‌های ۱۹۳۸ تا ۱۹۹۷، به صورت کاملاً مدرنیزه و امروزی درآمد. امروزه، پروبیوتیک‌تراپی به عنوان یکی از روش‌های مهم در طب آلترناتیو مورد استفاده قرار می‌گیرد. تاریخچه استفاده از پروبیوتیک‌ها، به تکنولوژی اصلاح نژاد حیوانات به منظور پرورش نسل‌هایی از سویه‌های خالص نیز باز می‌گردد. به منظور کاربرد آنها در تحقیقات تجربی لازم بود تا سیستم ایمنی ضعیف‌شده این حیوانات را اصلاح و بهبود بخشند. به همین منظور از پروبیوتیک‌ها استفاده می‌گردد. مصرف پروبیوتیک‌ها حتی در نژادهایی که جنبه‌های تزئینی و کاربردی دیگری داشتند نیز رایج بود. پروبیوتیک‌ها، داروهای زنده برای زندگی هستند. پس مصرف باکتری‌های خوب مورد قبول قرار گرفته است. زیرا هم سبب ارتقای سیستم ایمنی و توسعه و تکامل سطوح مخاطی گردیده و هم کیفیت زندگی را از طریق رقابت با ارگانیزم‌های بیماری‌زا بهبود می‌بخشند. اینها شعار تولیدکنندگان و مصرف‌کنندگان فرآورده‌های پروبیوتیکی می‌باشد که به صورت یک صنعت و تجارت مقبول درآمده است و به صورت غذاهای غنی شده با آنها، و یا به صورت دارو، در اختیار نیازمندان قرار گرفته است.

### پروبیوتیک چیست؟

این ارگانیزم‌های زنده، اکثراً باکتری‌های گرم مثبت، مخمرها و حتی کپک‌ها هستند که به راحتی در طول دستگاه گوارش

\*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر نریمان مصفا؛ تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی؛ پست الکترونیک: mosaffan@sbmu.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۴/۸

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۶/۳۰

کشک، یکی از منابع مهم باکتری‌ها و ارگانیزم‌های سین‌بیوتیکی می‌باشد که با بدن انسان، کاملاً سازگاری دارد و یکی از منابع اصلی پروبیوتیک در تغذیه انسانی است.

### خواص درمانی پروبیوتیک‌ها

این عوامل، بخصوص گروه‌های باکتریایی، قادر به تولید و ترشح طیف وسیعی از مواد سودمند و فعال بیولوژیکی در روده می‌باشند. آنها شبه‌سایتوکاین می‌سازند تحت عنوان: باکتریوکاین. شامل: زنجیره‌های کوتاه اسیدهای چرب، آمینواسیدها، پپتیدهای فعال، پلی‌آمین‌ها، کربوهیدرات‌ها، انواع ویتامین‌ها (گروه B و K)، آنتی‌اکسیدان‌های قوی، فاکتورهای رشد، و نیز ماده‌ای بنام فیتواستروئول که به شدت ضد سرطان است. این توانمندی‌ها در عین اینکه فاقد هرگونه خاصیت سمی است، برای افراد مبتلا به سوءتغذیه و اشکالات هضم و جذب بسیار مفید می‌باشند. آنها ضد پیری (Aging) سلولی نیز عمل می‌کنند. به تازگی از این سویه‌های میکروبی، برای تغذیه و تکمیل مواد مورد نیاز برای ورزشکاران و حتی نیروهای ارتشی و نظامی بهره می‌گیرند. ایالات متحده آمریکا، یکی از مصرف‌کنندگان این فرآورده‌ها است. عمده اثرات درمانی پروبیوتیک‌ها، کنترل عدم تحمل به لاکتوز می‌باشد. بخصوص لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس که قادر به تغییر آنزیمی لاکتوز به اسید لاکتیک است. تجویز این ارگانیزم پس از مدتی مبتلایان را قادر به هضم لاکتوز نموده و کمبود اولیه این افراد را از حیث عدم وجود لاکتاز برطرف می‌نماید. سنتز بیوتین، تخمیر کربوهیدرات‌های هضم‌نشده، تکامل و توسعه سیستم ایمنی مخاطی، از جمله اثرات سودمند آنهاست. همچنین با ترشح باکتریوسیدین‌ها، یک سد مؤثر در سطوح اپی‌تلیالی را فراهم می‌سازند. تولید آنتی‌بادی‌های حفاظتی در لوله گوارش، افزایش یافته و در تنظیم پروفایل ایمنی از  $Th_1$  به  $Th_2$  و بالعکس، در موارد بحرانی و مورد نیاز، زمینه را برای تکامل جمعیت دست‌نخورده لمفوسیت‌های کمکی یا  $Th_0$  فراهم می‌آورد. ماکروفاژهای پری‌تونال، متعاقب تجویز پروبیوتیک‌ها، فعال شده و اعمال فاگوسیتیک آنها بهبود می‌یابد.

خواص ضد موتازنز باکتری‌های مولد اسید لاکتیک به دلیل خاصیت اتصال آنها به آمین‌های هتروسیکلیک است که می‌دانیم اکثراً موتازنیک و کارسینوژنیک هستند و در گوشت پخته شده در حرارت بالا تشکیل می‌شوند. علاوه بر آن، موجب کاهش فعالیت آنزیم بتاگلوکورونیداز نیز می‌شوند که به شدت کارسینوژنیک است. کاهش سطح سرمی کلسترول بطور معنی‌داری در تجربیات آزمایشگاهی و بالینی متعاقب مصرف این باکتری به وقوع می‌پیوندد. این باکتری می‌تواند صفرا را در

عبور کرده و شدیداً دارای توانایی تکثیر در روده می‌باشند. این سؤال که چگونه این ارگانیزم‌ها در پروسه گوارش زنده می‌مانند، تا حدی قابل پاسخ است. آنها به شیرابه معدی و اثرات آنزیماتیک و اسیدی آن مقاومت می‌کنند. حتی در حضور صفرا نیز قادر به رشد و تکثیرند. تا عمق لایه‌های گلیکوکالیکس در بافت‌های مخاطی پیش می‌روند تا مانع از کولونیزاسیون پاتوژن‌ها در این سطوح گردند. این ارگانیزم‌ها، با اتصال خود به سطوح، مانع از اتصال و چسبندگی جرم‌های بیماریزا می‌گردند. اثرات تعدیل ایمنی آنها بر سیستم‌های دفاع موجودات، بحث‌برانگیز است. این ریزمغذی‌های زنده، در کنار فلور نرمال به‌خوبی قادر به حفظ و تمامیت اعمال ایمونولوژیکی بوده و حتی آنها را به نفع میزبان اصلاح می‌نمایند.

افزایش ایده‌آل در سطح سلامتی و تغییر کیفیت سیستم ایمنی مخاطی به نفع میزبان در یک روند پیچیده و تاحدی ناشناخته، سبب گردیده که بتوان گفت "هرجا که سلامتی هست، پروبیوتیک‌ها را می‌توان پیدا نمود". بنا به همین دلایل است که پروبیوتیک‌ها در زمره عوامل ایمونوتراپیک در پیشگیری و تصحیح اختلالات ایمنی قرار گرفته و حتی به عنوان مکمل‌های دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرند. پروبیوتیک‌ها در الحاق و همراهی با طیف وسیعی از پریبیوتیک‌ها (Prebiotics) یا ریزمغذی‌های غیرزنده قرار می‌گیرند که چیزی به غیر از فرآورده‌های پروبیوتیکی نمی‌باشند. معمولاً واژه عوامل سین‌بیوتیک (Synbiotics) که مقوی سطوح مخاطی و ارتقادهنده سلامت گوارشی است در مواردی که هر دو نوع پریبیوتیک و پروبیوتیک استفاده می‌گردد، به کار برده می‌شود. این دو، در کنار هم، دارای اثرات سینرژستیک بسیار قوی هستند. از جمله عوامل پریبیوتیکی می‌توان از بتاگلوکان‌های نوع ۱ و ۳ نام برد که از اجزای اصلی دیواره مخمرها و برخی فارچ‌های میکروسکوپی و خوراکی به حساب می‌آیند و امروزه به عنوان داروی تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و همچنین ضد موتازنز مورد استفاده قرار می‌گیرند. این مجموعه، به عنوان ریزمغذی‌های فعال یا Functional Foods معرفی می‌گردند. بسیاری از اولیگوساکاریدها و کربوهیدرات‌های رشته‌ای نیز نمونه‌هایی از پروبیوتیک‌ها هستند. بسیاری از سلول‌های سیستم دفاعی، برای این اجزا، گیرنده دارند. بحث در مورد پریبیوتیک‌ها همانند موشکافی در پروبیوتیک‌ها، جذاب و شیرین است که در مجال دیگر به آن خواهیم پرداخت. جالب است که مشابه این ترکیبات ایمنی‌زا را در برخی گیاهان مانند غلات و حبوبات می‌توان پیدا نمود.

روده شکسته و جذب مجدد آنها را مهار نماید. پس در این صورت از ورود مجدد کلسترول جلوگیری کرده و سبب کاهش سریع LDL و کلسترول توتال می‌گردد. البته پژوهش‌های تکمیلی بیشتری برای اثبات اثرات ضد هیپرلیپیدی و محافظتی پروبیوتیک‌ها مورد نیاز است. کاهش فشارخون در مصرف‌کنندگان پروبیوتیک‌ها موجب تولید و سنتز پپتیدهای می‌شود که اثرات کاملاً مشابه با مهارکننده استیل‌کولین‌استراز دارد (Anticholine Esterase Inhibitor Effect). رژیم‌های پروبیوتیکی در درمان اختلالات ایمونولوژیک ناشی از عفونت HIV بسیار سودمند بوده‌اند.

### پروبیوتیک‌ها و مکانیسم‌های انتقال پیام سلولی

داروهای پروبیوتیکی که نمونه‌های بسیاری از آن در درمان اختلالات مربوط به کولیت اولسراتیو و ناهنجاری‌های مرتبط با (Inflammatory Bowel Disease: IBD) مؤثر می‌باشد، اهداف مولکولی خاصی را در سطح بیان سلولی نشانه می‌گیرند. یکی از مسیرهایی که این عوامل، به منظور مقابله با التهاب در بافت‌های هدف پیش رو می‌گیرند، مسیر فعالیتی وابسته به PPAR- $\gamma$  می‌باشد. این ساختمان ملکولی با عنوان کامل Peroxisome Proliferator Activated Receptor  $\gamma$  نقش یک گیرنده هسته‌ای را در سلول ایفا می‌کند که در متابولیسم چربی و حساسیت به انسولین دخالت می‌کند. PPAR- $\gamma$ ، طیف وسیعی از اعمال بیولوژیکی را در سلول‌هایی چون آدیپوسیت‌ها، اپی‌تلیال‌سل‌ها، و ماکروفاژها به اجرا درمی‌آورد. همانگونه که از عنوان این ساختار معلوم است، می‌توان آنرا در محتویات پروکسی‌زوم‌ها یافت. پروکسی‌زوم یک ساختمان کوچک داخل سلولی است که شبیه لیزوزوم رفتار می‌کند؛ البته با محتویات آنزیمی مختلف که یکی از آنها همین PPAR- $\gamma$  است. بسیاری از این مواد قادر به خنثی‌سازی واکنش‌های التهابی سلول و خنثی‌سازی هیدروژن پراکسید هستند؛ پس در تنظیم و مهار عملکرد التهابی سلول نقش دارند. چگونه؟ PPAR- $\gamma$  سبب تخفیف عملکرد فاکتور نسخه‌برداری (NF- $\kappa$ B) برای سنتز سایتوکاین‌های التهابی می‌شود. PPAR- $\gamma$ ، رگولاتور منفی این ماده درون سلولی است؛ بخصوص در سلول‌های اپی‌تلیالی و لکوسیت‌های مستقر در بافت روده‌ای. در انسان، نقایص PPAR- $\gamma$ ، سبب حساسیت به بروز کولیت اولسراتیو می‌شود. انسان‌های مبتلا به این بیماری، عرضه بسیار کمی از آن را در سطح ژنومیک و بیان پروتئین دارند؛ پس به شدت در مقابل عوامل تحریکی، پاسخ سایتوکاینی بصورت التهابی می‌دهند. بررسی‌های حیوانی در موش‌های آزمایشگاهی نشان داده است که نقص در حضور

PPAR- $\gamma$  حساسیت به گسترش کولیت اولسراتیو را افزایش داده و سبب عدم مهار NF- $\kappa$ B می‌شود. چنانچه موش‌های مبتلا با لیگاند‌های شناخته‌شده‌ای چون تیزازولاندیون یا ژن درمانی بهبود یابند، عیناً همان پاسخی تصحیح می‌شود که در درمان با پروبیوتیک‌ها ملاحظه می‌گردد. درمان پروبیوتیکی در گزارشات متعددی از بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو، سبب بهبود بیش از ۵۷٪ بیماران گردیده و ۲۷٪ جمعیت مورد مطالعه نیز وارد سیر خاموشی (Remission) بیماری گردیده‌اند. معمولاً طول درمان پروبیوتیکی، ۱۲ هفته می‌باشد. افزایش فاکتور نسخه‌برداری در بافت‌های مورد مطالعه، به شدت سقوط کرده و علائم بیماری التهابی فروکش می‌نماید. لازم به ذکر است که اندوتوکسین‌ها، پلی‌ساکاریدها و پپتیدوگلیکان باکتری‌های بیماریزا در همراهی با مجموعه گیرنده‌های شبه تول (Toll-like Receptors: TLRs) مسیر فعالیت فاکتور نسخه‌برداری را به شدت افزایش داده و آبشار تولید سایتوکاین‌های التهابی همچون IL-1 $\beta$ ، TNF- $\alpha$ ، IL-1 و IL-6 را راه‌اندازی می‌نمایند. در شرایط ایده‌آل و کنترل‌شده، PPAR- $\gamma$ ، مانع فعالیت مسیر فوق گردیده و بروز التهاب و عوارض پاتولوژیک حاصله را ناهموار می‌سازد. پروبیوتیک‌ها حتی قادر به مهار عملکرد گیرنده‌های TLRs می‌باشند؛ که این هم یکی از نتایج با ارزش درمان پروبیوتیکی در کنترل پاسخ‌های دفاعی التهابی است.

چندی است که اثرات درمانی پروبیوتیک‌ها در سندرم روده نفوذپذیر (Leaky Gut Syndrome) مورد مطالعه و پژوهش قرار گرفته است. عبور آزادانه انواع سموم میکروبی از محل ارتباطات بین سلولی (Tight Junctions) بدلیل شکنندگی و سستی آنها، سهل گردیده و منجر به بروز عوارض التهابی در بافت روده‌ای می‌گردد. این سندرم، حاصل اختلالات بسیاری در دستگاه گوارش می‌باشد؛ به عنوان مثال: ناهنجاری‌های سوءهضم، آلرژی‌های غذایی، و وقوع پدیده دیس‌بیوز (Dysbiosis) که ذیلاً به آن خواهیم پرداخت. التهابات و ناهنجاریهای تغذیه‌ای و تغییر ناگهانی در رژیم غذایی نیز از علل مولد آن هستند. گاهی آتوپی، همراهی مزمنی با حساسیت‌های غذایی، التهاب و عفونت در مسیرهای طولانی گوارشی نیز دارد و در آتوپی‌های فامیلی نیز بدان اشاره گردیده است. بی‌شک پروبیوتیک‌ها از طریق اتصال به سطوح آسیب دیده، موجبات التیام و ممانعت از دخول سموم و ذرات غذایی هضم‌نشده را فراهم می‌کنند. از آنجا که پروبیوتیک‌ها سبب مهار تولید ملکول‌های التهابی می‌شوند، در صورت تجویز می‌توانند طول مدت بیماری کرون (Crohn's Disease) را

استروئیدها- هورمون‌درمانی جایگزینی، از جمله موارد مستعدکننده در وقوع دیس‌بیوز است. تغییر محتویات میکروبیولوژیک مدفوع و کاهش اسیدهای ارگانیک، از عمده علایم آزمایشگاهی دیس‌بیوز هستند. درمان پروبیوتیکی شامل لاکتوباسیل و بیفیدوباکتریوم و نیز ساکروسیس بولاردی، در کاهش علایم و بازگشت سیمبیوز، حتمی و اجتناب‌ناپذیر است؛ زیرا تنها راه جبران این برهم‌خوردگی بیولوژیک می‌باشد. لازم به ذکر است که باکتری‌های سین‌بیوتیک که با بدن ما به‌خوبی کنار آمده‌اند، در صورت کاهش تعداد می‌توانند عارضه دیس‌بیوز را ایجاد نمایند.

### پروبیوتیک‌ها و آلرژی

اوایل دهه ۱۹۸۰، دانشمندان روسی، آلرژی غذایی را به اختلال در میکروفلورای روده نسبت دادند. متأسفانه با تغییر الگوهای غذایی و استفاده از مواد فرآوری شده، این مشکل رو به گسترش است. نوزادان اتوپیک، فاگوسیتوز پرکاری دارند (Overactive Phagocytosis) که در التهاب آلرژیک آنها نقش به‌سزایی دارد. آنها دائماً در مجادله با پروتئین‌های هترولوگوس موجود در مواد غذایی مخصوصاً شیر گاو هستند. کارزین موجود در شیر گاو، آنها را با خلوص بالایی که دارد، می‌تواند از طریق نفوذ به بخش‌های اپی‌تلیالی غیرفولیکولی که مکان مناسبی برای پاسخ‌های حفاظتی ایمونولوژیک نمی‌باشد، بصورت دست‌نخورده و پروسس‌نشده، شرایط التهابی خطرناکی برای بروز آلرژی و وقایع التهابی فراهم آورد. در این بین، ازدیاد حساسیت اتوپیک از حالت فوری تا حالت تأخیری، وقایع عدم تحمل پروتئین‌های شیر را دامن زده و سیستم دفاعی کلاسیک را بطور کامل مختل نماید. این رخداد از طرفی می‌تواند منجر به تغییرات مورفولوژیک در سطوح مخاطی و حتی وقوع سندرم نفوذپذیری گردد و آنتی‌ژن‌های بیگانه پروسس‌شده، مستقیماً به سطوح زیر اپی‌تلیالی راه یابند. این مسیر، مانع تولید IgA توسط بافت لمفاوی وابسته به مخاط یا همان پلاک‌های پی‌یر می‌شود. IgA در حالت، سلامت مانع بروز واکنش‌های ازدیاد حساسیتی می‌گردد؛ بالنتیجه مهاجرت سلول‌های التهابی و تولید لمفوکاین‌ها به وقوع نمی‌پیوندد. بیفیدوباکتریوس‌ها و لاکتوباسیل‌ها، دو پروبیوتیک قوی در کنترل نشانه‌ای فوق هستند. آنها به آنتی‌ژن‌های غذایی، متصل شده و مانع از انتقال آنها به سطوح اپی‌تلیالی می‌گردند. در نتیجه، التهاب را down regulate نموده و مسیر حفاظتی تولید IgA را هموار می‌سازند. پروبیوتیک‌ها، حتی تولید Ige را نیز مهار کرده و عملکرد تخریبی ائوزینوفیل‌ها را تنظیم می‌کنند. فاگوسیتوز را آرام نموده و

کاهش دهند. این نکته البته نیاز به پژوهش‌های تکمیلی و وسیع‌تری دارد. مکانیسم‌های ملکولی ممکن است مشابه آنچه که در درمان کولیت اولسراتیو ذکر گردید، باشد. کاهش وقوع سرطان کولون از طریق مقابله با تولید سایتوکاین IL-6 در جمعیت‌های پرخطر، حاصل عملکرد پیشگیری‌کننده پروبیوتیک‌هاست.

### دیس بیوز و درمان پروبیوتیکی آن

بطور کلی، میکروارگانیزم‌هایی که در محیط اطراف زندگی ما حضور دارند و روزانه در تماس مداوم با سطوح مخاطی هستند، به گروه‌هایی تحت عنوان میکروب‌های التهاب‌زا که آسیب‌پذیری بدن را افزایش می‌دهند و میکروب‌های محافظت‌کننده، تقسیم می‌شوند. میکروب‌های صدمه‌زا همچون باکتریوبیدهای گروه ولگاتوس، انتروکولوس فکالیس و اشریشیاکلی مهاجم، به دلیل چسبندگی به سطوح دستگاه گوارش، سبب آسیب‌پذیری بیشتر مخاطات می‌گردند. در حالی که گروه‌های مفید باکتریایی، نه تنها تداخلی پاتولوژیک ندارند بلکه به عنوان سد محافظ، مانع اتصال و دخول پاتوژن‌ها می‌گردند. در این راستا می‌دانیم که کولونیزاسیون میکروبی لوله گوارش، بعد از تولد آغاز می‌شود. فلور نرمال روده‌ای، اصلی‌ترین جایگاه برای رشد و تکوین سیستم ایمنی مخاطی است. آنها فعالیت تعادلی لمفوسیت‌های Th<sub>2</sub> را تقویت بخشیده و زمینه را برای تولرانس دهانی آماده می‌سازند. بسیاری از پارامترهای ایمنی را نیز تکامل داده و اثرات مفیدی بر آنها اعمال می‌کنند. پروبیوتیک‌ها در حفظ این ساختار اکولوژیک نقش به‌سزایی دارند. فلور نرمال توسط پروبیوتیک‌ها جایگزین می‌شود. البته فلور اصلی ثابت است و این پروبیوتیک‌ها هستند که دائماً در رفت و آمد می‌باشند. پدیده سیمبیوز (Symbiosis)، شامل حیات ارگانیزم‌هایی است که با بدن و سیستم دفاعی سازگار هستند. بطور کلی، سیمبیوز، حاصل واکنش‌های ناشی از همزیستی بین گونه‌های مختلف بیولوژیکی در یک سیستم اکولوژیک زنده می‌باشد. ارگانیزم‌های کومنسال و فلور نرمال در این پدیده نقش دارند. هرگاه این تعادل دچار اختلال گردد، دیس‌بیوز (Dysbiosis) رخ می‌دهد. پروفایل‌های قارچی و باکتریایی، مختل گردیده و دچار عدم تعادل می‌گردند. اندوتوکسین‌های لوکال افزایش می‌یابد و پاسخ‌های مخاطی به سمت خودایمنی و آلرژی منحرف می‌شود. در سندرم‌های نقص ایمنی، عفونت با ویروس نقص ایمنی اکتسابی انسان (HIV)، دیابت، سرطان و کموتراپی هیپوتیروئیدیسم، و مسمومیت با جیوه، شاهد وقوع این عارضه هستیم. مصرف طولانی آنتی‌بیوتیک‌ها،

دگراداسیون مواد غذایی و پارتیکل‌های بیگانه را تشویق می‌نمایند. نوزادان اتوپی و مبتلا به ازدیاد حساسیت در مقابل شیر گاو، به خوبی به درمان‌های پروبیوتیکی جواب می‌دهند. دیده شده که لاکتوباسیلوس از گونه رومانوسوس و استرین ژنژیوالیس که به تازگی در شیرهای غنی شده و کشک غنی شده استفاده می‌شود، مستقیماً سبب دگراداسیون کازئین می‌گردد. پروبیوتیک‌ها، برقراری میکروفلورای نرمال روده نوزادان را توسعه و گسترش می‌دهند. این خود سهم بسیار بزرگی در اجرای مکانیزم‌های ایمنی و تکامل اجزای ایمنی بهداشتی دارد.

### انواع مختلف و موارد استفاده از پروبیوتیک‌ها

این محصولات بیوتکنولوژیک در دو نوع اصلی طبقه‌بندی می‌شوند. یکی فراورده‌های غذایی تخمیر شده با تکیه بر حفظ زنجیره سرد (Refrigerated Fermented Food) که غالباً به فرم محصولات لبنی غنی شده با پروبیوتیک موجود است، شامل انواع پودر شیر خشک، ماست و بستنی. البته به صورت سوسپانسیون‌های باکتریایی در بستر لبنیاتی که شامل استرین‌های با کیفیت بالا از لاکتوباسیلوس هاست. فراورده‌های ماست و محصولات فرعی آن، حاوی مقدار بسیار زیادی از لاکتوباسیلوس هاست که مورد توجه و علاقه عموم نیز می‌باشد. تکمیل این محصولات با سویه‌های بیفیدوپاکتریوم‌ها به توسعه و تکمیل اثربخشی آن کمک نموده است. پنیر، بستنی و سایر موارد همچون پنیر خامه استقبال زیادی را جلب نکرده است. محصولات غیرلبنی که با پروبیوتیک‌ها غنی گردیده است شامل شیر سویا، نوشیدنی‌های گیاهی با پایه غلات نیز امروزه در بازار موجود است. اخیراً گزارش گردیده که کاهش PH در فراورده‌هایی همچون ماست، سبب کاهش اثربخشی پروبیوتیک‌ها می‌گردد. سایر محصولات تخمیری مانند دوغ گازدار و ماست ترش با وجود تعداد بالای لاکتوباسیلوس‌ها، ایداً خاصیت پروبیوتیکی ندارند. نوع دوم از داروهای پروبیوتیکی شامل انواع تابلت‌ها و کپسول‌هایی است که بصورت پودر لیوفیلیزه در انجماد تهیه شده است. برخی از این مشتقات، شامل یک یا بیشتر از چند نوع پروبیوتیک است. معمولاً محصولات پروبیوتیکی با بروشور کامل و یا اطلاعات برجسب شده برای مصرف‌کنندگان تهیه می‌شود که سبب افزایش سطح آگاهی افراد جامعه به زبان ساده و گویا می‌گردد. پروبیوتیک‌ها باید در زمان مصرف زنده باشند؛ پس نکاتی چون تاریخ مصرف و شرایط نگهداری محصول، بسیار اهمیت دارد. البته در پاره‌ای از تحقیقات آمده است که پروبیوتیک‌های مرده نیز دارای خاصیت درمانی هستند. خوشبختانه مدتی است که

کمپانی‌های معتبر و دولتی تهیه فراورده‌های لبنی در تهران، موفق به تولید و فرآوری این محصول بیوتکنولوژیک گردیده‌اند و شاهد گسترش و پخش آن در اغلب مراکز فروش و پایگاه‌های دولتی می‌باشیم. ارتقای سطح سلامتی جامعه حاضر در کشور ما، نیازمند افزایش سطح آگاهی عمومی نسبت به مصرف این فراورده‌ها است. امید است که با پیوستن اتحادیه صنایع غذایی ایران به فدراسیون‌های جهانی حمایت از محصولات پروبیوتیکی همچون International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) که تحت نظارت و حمایت FAO/WHO Guidelines هستند، راه‌های بهینه برای تولید و گسترش مصرف پروبیوتیک‌ها در صنایع غذایی، هموار گردیده و در دسترس عموم قرار گیرد.

### مخالفتان و مدعیان درمان‌های پروبیوتیکی

این نسل جدید از روش‌های درمانی آلترناتیو، بی‌شک مخالفتان بسیاری دارد که بنا بر دلایل زیر، یافته‌های پژوهشی و گزارشات میدانی را برای سودمندی و اثربخشی پروبیوتیک‌ها ناکافی می‌دانند.

۱) بسیاری از پزشکان اعتقاد دارند که مصرف پروبیوتیک‌ها از طریق افزایش سطح سلامت عمومی، موجب کاهش وقوع بیماری‌های گوارشی در جمعیت‌های پرخطر می‌شود. اینکه پروبیوتیک‌ها در شرایط ویژه، کارایی مؤثر و موردی داشته باشند، هنوز به اثبات نرسیده است و نیازمند بررسی‌های طولانی مدت می‌باشد.

۲) چنانچه در زمان مصرف پروبیوتیک‌ها تعداد باکتری ناکافی باشد، قادر به پوشش‌دهی مؤثر و کافی در جهت حفظ بقای فلور نرمال نبوده و مفید نمی‌باشد.

۳) گاهی اوقات، باکتری‌های موجود در نمونه مصرفی، آنهایی نیست که در لیست توضیحات و برجسب دارویی آورده شده است. امکان آلودگی ثانویه با گونه‌های غیر پروبیوتیکی بسیار زیاد است.

۴) باکتری‌های مرده در مکمل‌های غنی شده، اثر حفاظتی پروبیوتیک‌ها را بشدت کاهش می‌دهند.

۵) الگوهای حیوانی، قابل مقایسه با ساختارهای انسانی نیستند. با وجودی که حیوانات به دلیل دسترسی سهل‌تر آنها به پروبیوتیک‌ها در طبیعت کمتر در معرض بیماری‌های گوارشی و بخصوص کبدی قرار دارند، نمی‌توان خواص پروبیوتیک درمانی را از آنان تأسی نمود.

۶) لازم است هر چند مدت یک بار، به فواصل کوتاه، سوش‌های پروبیوتیکی، توسط تکنولوژی Polymerase Chain Reaction (PCR) مورد تعیین هویت قرار گیرند. در صورت

۲) تحت گروه لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس‌ها (LAB) شامل: LactoBacillus acidophilus (NCFB-L61748)/Bulgarius (ATCC/11842)

Plantarum/reuteri/rhamnosus(LC705)Gingivalis(LGG) ۳) تحت گروه لاکتوباسیلوس بیفیدوس، که یک هیپریدوباکتر از دو تحت گروه ۱ و ۲ می باشد.

۴) تحت گروه باکتری‌های مولد ماست شامل: LactoBacillus-bulgarius/ streptococcus thermophilus (T101)

۵) تحت گروه مخمرها: شامل ساکروسیس سرویسیه و بولاردی (boulardii) و آخرین گروه که همان پروپیونوباکتریوم‌ها از نوع فرودنچی استرین شرمانی می باشد با عنوان ژنریک (js).

لازم به توضیح است که مراحل کشت و بازپروری پروبیوتیک‌ها، یکی از شاهکارهای برجسته در بیوتکنولوژی می باشد. محیط انتخابی و اختصاصی آنها نیازمند به حضور آمینواسید سیستئین می باشد. البته روش‌های نگهداری و بقای این گروه، بخصوص بیفیدوباکتریها و لاکتوباسیلوس، نیاز به مهار و تجربه بسیار داشته و یکی از پیچیده‌ترین روش‌ها در صنایع غذایی مربوطه می باشد. محیط کشت اختصاصی LBS که یکی از واریانتهای انتخابی محصولات MRS-Cystein و نیز Bifido Bacterium-Iodoacetate Medium که مختص بیفیدوباکترها است، کمک شایانی به تخلیص و ارتقای اطمینان از خلوص باکتری‌های فوق نموده است.

بروز هر گونه موتاسیون و ترانسفورماسیون شدید، اصالت و یکنواختی پروبیوتیک زیر سؤال می رود.

۷) در طول مدت نگهداری تا زمان مصرف حتی با حفظ زنجیره سرد نمی توان اطمینان کامل داشت که مکمل دارویی یا غذایی از خلوص کامل گونه‌ها و شمارش کلنی قابل قبولی برخوردار است.

۸) با وجودی که به سودمندی اثربخشی پروبیوتیک‌ها اعتقاد عمومی وجود دارد، ولی جنبه‌های سایکوسوماتیک درمانی آنها غلبه بر مکانیسم‌های واقعی آن داشته و بیشتر جنبه توهم و خیال پردازی دارد.

۹) نکته بسیار مهم، توجه به شرایط ایمنی فرد مورد نظر برای درمان پروبیوتیکی است. برای بیماران تحت فشار کاهش ایمنی (Immunocompromized)، تجویز پروبیوتیک‌ها می تواند خطرناک باشد.

در خاتمه، لیستی از انواع ارگانیسیم‌های مجاز و موجود برای عضویت در فهرست پروبیوتیک‌ها فراهم گردیده تا توجه و نظر علاقمندان بویژه پژوهشگران علوم پایه و بالینی را به تحقیق در تولید کشت و پرورش سویه‌ای مختلف آن جلب نموده تا بتوان راه اندازی این صنعت مدرن در تحولات صنایع غذایی را در آینده نزدیک پیش رو گیریم. سعی گردیده تا برخی از انواع ارگانیسیم‌های پروبیوتیکی با درج عنوان ژنریک آن در مجموعه زیر آورده شود:

۱) تحت گروه بیفیدوباکترها (Bifido Bacterium) شامل: animals (Bb12) bifidum/breve/Infantis/Longum

## REFERENCES

- Shetty K, Paliyath G, Pometto A, Levin RE. Food Biotechnology. 2<sup>nd</sup> ed. CRC Press (Taylor & Francis Group); New York; 2006. p. 1,11,2,24, 2-25.
- Brudnak MA. The Probiotic Solution: Nature's Best-Kept Secret for Radiant Health. Dragon Door Publications; 2003. p.1-176, 55-85, 109-141.
- Sanders MEL, Gibson G. Probiotics and Prebiotics. US Gastroenterology Review 2006;1-4.
- Hill MJ. Role of Gut Bacteria in Human Toxicology and Pharmacology. 2<sup>nd</sup> ed, CRC Press (Taylor & Francis Group); 2005. P. 4-10, 255-70.
- Kirjavainen PV, Apostolou E, Salminen SJ, Isolauri E. New Aspects of Probiotics- a Novel Approach in the Management of Food Allergy. Eur J Allergy Clin Immunol 1999;57(9):909-16.
- Karpa KD. Bacteria for Breakfast: Probiotics for Good Health. Trafford Publishing: Canada; 2003. P.82-104, 104-114, 144-162.
- Morelli L. From Research in Microbiology to Guidelines, New Aspects of the War Methaphor: Good Bacterial as Potential Allies 2001; Available at: <http://www.who.int/foodsafety/publications/fs-management/probiotics/en>.
- Sanders ME, James T. Heimbach. Standards for Probiotics and Prebiotics. 2004; Available at: <http://www.isapp.net>; <http://www.effca.com>, <http://www.fao.org/es/ESN/probi/prebio.htm>.
- Vaillancourt J. Regulating Pre-and Pro-biotics: a US FDA Perspective. Available at: <http://www.gpoaccess.Gov/cfr/index.html>, <http://www.fada.gov/cber/ind/ind.HTM>.