

### Review

## *Therapeutically Effects of Functional Postbiotic Foods*

Aziz Homayouni Rad<sup>1</sup>, Hossein Samadi Kafil<sup>2</sup>, Hamideh Fathi Zavoshti<sup>3</sup>, Nayyer Shahbazi<sup>3</sup>, Amin Abbasi<sup>4\*</sup>

1. Professor of Food Science and Technology, Faculty of Nutrition & Food Sciences, Nutrition Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

2. Assistant professor of Microbiology, Faculty of Medicine, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

3. M.Sc. Student of Food Science and Technology, Faculty of Agriculture Engineering, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran.

4. Student's Research Committee, Faculty of Nutrition and Food Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

\*. Corresponding Author: E- mail: aminabasi.tbz.med.ac@gmail.com

(Received 18 April 2020; Accepted 5 August 2020)

---

### **Abstract**

The results of clinical investigations indicate a significant relationship between lifestyle (especially diet), an extensive variety of diseases, and consumer health status. In this regard, functional foods can improve the health status and quality of life of people. Along with increasing consumer awareness and increasing research in the field of functional probiotic foods, today a new concept (postbiotic) is being formed to optimize the health effects of probiotics. In this study, in addition to introducing the functional postbiotic foods, the leading challenges in their industrial production and the need to focus investment for the development and expansion of this group of foods have been done.

All articles related to the study subject were searched in the Scopus, PubMed/Medline, ISI Web of Knowledge, and Google Scholar database, and whom that discussed the concept, methods of extraction and identification as well as biological activity of postbiotics were included in the study.

Postbiotics due to their unique characteristics can be used in the matrix of a wide range of fermented and non-fermented foods. The fermentation process is one of the most important sources of postbiotics in the natural form, however, these compounds can be produced in a purer form and with higher functionality using various laboratory methods that can be used in a wide range of foods to improve nutritional status and shelf life of foods and health-promotion goals for consumers. Understanding the pharmacokinetic characteristics of postbiotic compounds and nanocarrier systems is essential to design the best delivery system as well as to ensure the optimal safety and quality properties of postbiotic (pharmaceutical/food) products.

The postbiotics as a novel strategy can be used in a wide range of food products to delay corruption, increase shelf life, and promote functional foods.

**Keywords:** Functional food, Probiotic, Postbiotic, Health-promotion, Encapsulation.

Clin Exc 2020; 10(33-52) (Persian).

## خواص سلامت بخش غذاهای فراسودمند پست بیوتیک

عزیز همایونی‌راد<sup>۱</sup>، حسین صمدی کفیل<sup>۲</sup>، حمیده فتحی‌زولوشتی<sup>۳</sup>، نیر شهبازی<sup>۳</sup>، امین عباسی<sup>۴\*</sup>

### چکیده

نتایج به دست آمده از مطالعات بالینی حاکی از وجود ارتباط معنی داری بین سبک زندگی (خصوصاً رژیم غذایی)، طیف متنوعی از بیماری‌ها و وضعیت سلامت مصرف کننده می‌باشد. در این رابطه مواد غذایی فراسودمند قادر به بهبود وضعیت سلامت و کیفیت زندگی افراد می‌باشد. همگام با افزایش آگاهی مصرف کنندگان و افزایش تحقیقات در زمینه غذاهای فراسودمند پروبیوتیکی، امروزه جهت بهینه‌سازی اثرات سلامت بخش پروبیوتیک‌ها، مفهومی جدید (پست بیوتیک) در حال شکل گرفتن است. در این مطالعه ضمن معرفی مواد غذایی فراسودمند پست بیوتیک، بررسی چالش‌های پیشرو در تولید صنعتی آن‌ها و لزوم تمرکز سرمایه‌گذاری برای توسعه و گسترش این گروه از مواد غذایی انجام گرفته است. مقالات مرتبط با موضوع مطالعه در پایگاه‌های اطلاعاتی ISI Web of Knowledge, PubMed/Medline, Scopus و Google Scholar جستجو شدند و مطالعاتی که مفهوم، روش‌های استخراج، شناسایی و فعالیت‌های زیستی پست بیوتیک‌ها را بررسی کرده بودند، وارد مطالعه شدند.

پست بیوتیک‌ها با توجه به ویژگی‌های منحصربه‌فرد خود قابلیت استفاده در ماتریکس طیف گسترده از غذاهای فراسودمند تخمیری و غیر تخمیری را دارند. فرآیند تخمیر یکی از مهم‌ترین منابع تولید پست بیوتیک‌ها به شکل طبیعی می‌باشد، با این حال می‌توان با استفاده از روش‌های مختلف آزمایشگاهی ترکیبات فوق را به شکل خالص‌تر و با قدرت عملکردی بالایی تولید کرد که قابلیت استفاده در طیف گسترده‌ای از مواد غذایی برای بهبود وضعیت تغذیه‌ای و زمان ماندگاری محصولات غذایی و اهداف سلامت بخشی در مصرف کنندگان داشته باشند. درک ویژگی‌های فارماکوکینتیک ترکیبات پست بیوتیکی و نانسامانه‌های حامل برای طراحی بهترین سیستم تحویل و همچنین حصول اطمینان از ویژگی‌های ایمنی و کیفی مطلوب محصولات (دارویی-غذایی) پست بیوتیک، ضروری قلمداد می‌شود. پست بیوتیک‌ها را می‌توان به‌عنوان راهبردی نوین در طیف وسیعی از محصولات غذایی جهت به تأخیر انداختن فساد، افزایش ماندگاری و توسعه غذاهای فراسودمند به کار گرفت.

**واژه‌های کلیدی:** غذاهای فراسودمند، پروبیوتیک، پست بیوتیک، سلامت بخش، درون‌پوشانی.

۱. استاد گروه علوم و صنایع غذایی، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، مرکز تحقیقات تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

۲. استادیار گروه میکروبیولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

۳. دانش‌آموخته کارشناسی ارشد علوم و صنایع غذایی، دانشکده مهندسی کشاورزی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران.

۴. کمیته تحقیقات دانشجویان، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

E-mail: aminabasi.tbz.med.ac@gmail.com

\*نویسنده مسئول: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، گروه علوم و صنایع غذایی.

© تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱/۳۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۵/۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۵/۱۵

## مقدمه

یافته‌های مطالعات بالینی در چند دهه‌ی اخیر نقش غذا را در وضعیت تغذیه‌ای، سلامتی و بهبود کیفیت زندگی مصرف‌کنندگان پررنگ‌تر می‌نماید. در این رابطه نقش اولیه غذا به‌عنوان منبع تأمین انرژی به نقش زیستی آن در پیشگیری از انواع مختلفی از بیماری‌ها و ایجاد اثرات متنوع سلامت بخش در میزبان (انسان-حیوانات) تغییر یافته است (۱). فعالیت‌های ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدانی، تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی و ضد سرطانی مثال‌های شناخته‌شده‌ای از نقش زیستی آن‌ها می‌باشد. قابل‌تأمل است که چنین فعالیت‌هایی ارتباط مستقیم و تنگاتنگی با حضور ترکیبات مختلف با خواص زیست‌فعال در ماتریکس غذایی دارد (۲). لذا در این راستا تلاش‌های زیادی برای توسعه غذاهای فراسودمند شده است، غذاهایی که علاوه بر نقش اولیه تأمین‌کنندگی انرژی و ارزش تغذیه‌ای پایه دارای اثرات سلامت بخش به‌خصوص و شناخته‌شده برای مصرف‌کننده نیز می‌باشند (۳). امروزه همگام با افزایش آگاهی و مقبولیت، مصرف غذاهای فراسودمند در جهان به‌ویژه اروپا، آمریکا و ژاپن رواج چشمگیری داشته است. در بحث مواد غذایی فراسودمند تعریف مناسبی که مورد قبول جامعه علمی بوده و در منابع معتبر آن‌ها به کار می‌گیرند را می‌توان به این صورت ذکر کرد؛ ماده غذایی فراسودمند، ماده غذایی است که می‌تواند قسمتی از رژیم غذایی روزانه را تشکیل دهد به‌طوری‌که در ماتریکس خود به شکل طبیعی یا سنتتیک دربردارنده طیف متنوعی از ترکیبات زیست‌فعال بوده و مصرف منظم آن در دوره مشخص با ایجاد اثرات سلامت بخش معینی در مصرف‌کننده همراه است (۴).

نتایج به‌دست‌آمده از مطالعات بالینی حاکی از وجود ارتباط معنی‌داری بین سبک زندگی (خصوصاً رژیم غذایی)، طیف متنوعی از بیماری‌ها و وضعیت سلامت مصرف‌کننده می‌باشد. در این رابطه مواد غذایی فراسودمند (حاوی مواد معدنی مشخص، ویتامین‌ها، اسیدهای چرب ضروری، فیبرهای رژیمی، ترکیبات فعال زیستی، آنتی‌اکسیدان‌ها، پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها) برای نخستین بار در سال ۱۹۹۰ میلادی در ژاپن به‌منظور پیشگیری از ابتلا به بیماری‌های مزمن مانند دیابت، فشارخون بالا، سرطان و همچنین کاهش هزینه‌های درمانی به بازار عرضه شدند (۵). در سال‌های اخیر نیز همگام با افزایش آگاهی و گزارش اثرات مثبت غذاهای فراسودمند بر وضعیت سلامتی، مجامع علمی، تولیدکننده‌ها و مصرف‌کننده‌ها توجه و علاقه زیادی به این ترکیبات نشان داده‌اند به‌طوری‌که میزان تولید و مصرف محصولات غذایی فراسودمند در کشورهای مانند ژاپن، آمریکا و اروپا پیشرفت قابل‌توجهی داشته است، این در حالی است که کشورهای جهان سوم به دلیل پاره‌ای از عوامل علمی، تکنولوژیک و اقتصادی از آن بی‌بهره هستند. در این میان، کشور ژاپن از جمله کشورهایی است که شناخت و استقبال خوبی از محصولات غذایی فراسودمند داشته و معمولاً در امر فرمولاسیون، تولید، مصرف و تعیین استانداردهای مربوطه از پیشروترین کشورها در این ارتباط است (۶). عوامل مختلفی مانند اهمیت امر پیشگیری بر درمان، هزینه‌های درمانی بالا، تمایل مصرف‌کننده‌ها به مصرف مواد غذایی متنوع با خواص سلامت بخشی و در نهایت بهبود کیفیت زندگی از جمله دلایل مهم تقاضای روبه‌رشد غذاهای فراسودمند می‌باشد (۷). در اروپا فرآورده‌های غذایی پروبیوتیکی و پری‌بیوتیکی ۶۰ درصد از بازار غذاهای

فراسودمند را به خود اختصاص داده است، این در حالی است که در آمریکا این درصد اندکی کمتر است. در ژاپن ۲۷۰ نوع فرآورده غذایی فراسودمند پروبیوتیکی و پری‌بیوتیکی فرموله و تولید می‌شود که بیش از ۴۶ مورد آن مربوط به ترکیبات پروتئینی و پپتیدی هستند (۸). پروبیوتیک‌ها به‌عنوان میکروارگانسیم‌های سودمند شناخته می‌شوند که اگر در مقدار کافی ( $10^8-10^9$  CFU/g) دریافت شوند می‌توانند اثرات سلامت بخشی در میزبان داشته باشند (۹-۱۰). نتایج مطالعات بالینی نیز کارایی پروبیوتیک‌ها را به‌عنوان عامل مؤثر در بهبود روند درمانی طیف وسیعی از بیماری‌ها مانند اسهال عفونی حاد، سندروم روده تحریک‌پذیر<sup>۱</sup>، کولیت اولسراتیو، انتریت نکروتیک، اسهال مقاوم به آنتی‌بیوتیک، اختلالات کبدی و سرطان‌های دستگاه گوارش تصدیق می‌کنند (۱۱-۱۳). در حال حاضر اکثر گونه‌های پروبیوتیک مورد استفاده در محصولات دارویی یا مکمل‌های غذایی متعلق به لاکتوباسیل‌ها و بیفیدوباکتریوم‌ها می‌باشند (۱۴-۱۵)، با این حال گونه‌های دیگر مانند باکتری‌های تولیدکننده اسیدلاکتیک نیز پتانسیل به‌کارگیری در صنعت و تولید طیف متنوعی از غذاهای تخمیری (لبنی و غیرلبنی) را دارند (۱۶). پری‌بیوتیک‌ها مواد مغذی هستند که به‌عنوان منبع کربن توسط باکتری‌های خاصی مصرف می‌شوند و بنابراین می‌توانند به‌منظور افزایش رشد و بقا باکتری‌های مفید (پروبیوتیک‌ها) به کار گرفته شوند (۱۷). افزایش قابلیت زیستی، تحریک رشد و فعالیت پروبیوتیک‌ها، بهبود احساس دهانی، افزایش تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر و بهبود بافت از نتایج مثبت استفاده از پری‌بیوتیک‌ها در محصولات غذایی است (۱۸). نتایج مطالعات بالینی نیز حاکی از اثرات مثبت پری‌بیوتیک‌ها در کاهش

متابولیسم میکروب‌های بیماری‌زا در روده، تنظیم فعالیت سیستم ایمنی میزبان، کاهش سطح کلسترول سرم خون، اعمال تأثیر چشم‌گیر در جذب کلسیم، آهن و منیزیم، کاهش خطر ابتلا به دیابت و کاهش سرطان روده بزرگ می‌باشد (۱۹-۲۰).

در حال حاضر یکی از راهبردهای کاربردی در حوزه سلامت و درمان، استفاده از باکتری‌های پروبیوتیک می‌باشد. با این حال، با توجه به برخی دلایل عمده در این زمینه، استفاده از آن‌ها با چالش‌ها و محدودیت‌های جدی روبه‌رو شده است که به برخی از آن‌ها اشاره خواهیم کرد. از جمله چالش‌های مربوط به استفاده از پروبیوتیک‌ها، ماهیت زنده بودن آن‌ها می‌باشد. تجویز مکمل‌های حاوی باکتری‌های زنده پروبیوتیک برای افراد با شرایط سنی و جسمی متفاوت، در همه حال و به‌طور یکسان با اثرات سودمندی همراه نیست (۲۱). باکتری‌های مذکور در افرادی با سیستم ایمنی ضعیف شده، نقشی متضاد و غیرسودمند ایفا می‌کنند و می‌توانند مشکلات بالینی عدیده‌ای را ایجاد کنند. از جمله این موارد، می‌توان به افراد مبتلا به بیماری Crohn، زنان باردار، افراد سالخورده، نوزادان و افرادی با عملکرد سیستم ایمنی پایین و ضعیف شده اشاره نمود (۲۶-۲۲). از دیگر چالش‌های مهم مطرح‌شده در این زمینه، بروز مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های معمول مورد استفاده و پتانسیل انتقال افقی ژن‌های عامل حدت و مقاومت به اجرام بیماری‌زا مستقر در روده میزبان می‌باشد. قابل‌تأمل است که در میکروبیوم روده، باکتری‌های بیماری‌زا فرصت طلب نیز وجود دارند که کسب مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این باکتری‌ها می‌تواند با مشکلات جدی همراه باشد (۲۷). شواهدی نیز وجود دارد که بیانگر حضور گونه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در فرآیندهای تولید مواد غذایی می-

<sup>1</sup>. Irritable bowel syndrome (IBS)

پروبیوتیک‌ها می‌باشد (۳۸-۳۷). در سال‌های اخیر در گزارش‌ها علمی از واژه‌هایی مانند؛ بیوژنیک<sup>۲</sup>، سوپرناتانت<sup>۳</sup>، ابیوتیک<sup>۴</sup>، متابیوتیک<sup>۵</sup>، سودوپروبیوتیک<sup>۶</sup>، گوست‌پروبیوتیک<sup>۷</sup> و پست‌بیوتیک<sup>۸</sup> برای توصیف سلول‌های غیرزنده و متابولیت آن‌ها استفاده کرده‌اند (۳۴) که از بین آن‌ها، واژه پست‌بیوتیک در مجامع علمی بیشتر مورد توجه قرار گرفته است (۳۷) (شکل شماره ۱).

پست‌بیوتیک‌ها شامل سه قسمت عمده سلول‌های میکروبی غیرفعال شده (پیکره سلول)، فراکسیون‌های سلول (اسید تیکوئیک<sup>۹</sup>، موروپپتیدهای<sup>۱۰</sup> مشتق شده از پپتیدوگلیکان<sup>۱۱</sup> پروتئین‌های سطح سلول، اندو و اگزوپلی‌ساکارید) و همچنین متابولیت‌های سلول (اسیدهای چرب کوتاه زنجیر<sup>۱۲</sup>، آنزیم‌ها، باکتریوسین‌ها و اسیدهای آلی) هستند که در زمان زنده بودن سلول‌های میکروبی ترشح شده یا پس از تجزیه شدن آن‌ها در محیط روده میزبان آزاد می‌شوند و چنانچه در مقدار کافی دریافت شوند، اثرات سلامت بخش از خود در میزبان بر جای می‌گذارند (۳۴، ۳۷، ۳۹). مطالعات در زمینه پست‌بیوتیک‌ها پایداری این ترکیبات را در حین فرآیند تولید، شرایط انبارداری (مانند گاری بیش از ۵ سال در غذاها و نوشیدنی‌ها) و دستگاه گوارش میزبان نشان می‌دهند. در نتیجه با توجه به ویژگی‌های مطلوب پست‌بیوتیک‌ها از جمله غیرسمی بودن این ترکیبات، هضم و جذب مناسب، ماندگاری بالا، سهولت در

باشد (۲۸). در این رابطه بیفیدو باکتریوم‌ها (دسته مهم از پروبیوتیک‌ها) که حضور و فعالیت مستمری در غذاهای تخمیری دارند، به طور ذاتی به طیف قابل توجهی از آنتی‌بیوتیک‌ها از جمله استرپتومایسین مقاومت نشان می‌دهند (۲۹)، همچنین مطالعه پروفایل مقاومت این باکتری حاکی از آن است که در نوزادان در مقایسه با گروه‌های سنی بالاتر، حساسیت بیشتری به آنتی‌بیوتیک دارند (۳۰). چالش و محدودیت قابل ذکر دیگر مربوط به فرآیند تولید و نگهداری باکتری‌های زنده با عملکرد سودمند می‌باشد. در صنعت، عمده پروبیوتیک‌های به کار گرفته شده متعلق به خانواده Lactobacillaceae هستند که غیراسپورزا بوده و در شرایط نامناسب محیطی، آسیب چشم‌گیری متحمل شده و در طی گذشت زمان و نگهداری، کارایی بهینه خود را از دست می‌دهند (۳۱). از سوی دیگر، تأمین امکانات لازم جهت فراهم کردن یک زنجیره سرما پیوسته از تولید تا مصرف، غالباً نیاز به هزینه‌های زیاد دارد (۳۲). در صنعت غذا استفاده از برخی غذاهای لبنی یا نوشیدنی‌ها به عنوان یک سیستم حامل برای پروبیوتیک‌ها رواج دارد (۳۳-۳۴)، با این حال، به دلیل پیچیده بودن ماتریکس مواد غذایی (حضور اکسیژن و ایجاد تنش اکسیداتیو) و همچنین برخی برهم‌کنش‌های ناگزیر باکتری‌های زنده با اجزای ماتریکس غذایی (تولید متابولیت‌هایی نظیر اسیدلاکتیک و تأثیر منفی بر ساختار محصول)، این راهبرد نیز با مشکلات و محدودیت‌های جدی روبه‌رو است (۳۵-۳۶).

با توجه به مطالب ذکر شده، پژوهشگران راه‌کارهای مختلفی را در طی سال‌های اخیر جهت رفع چالش‌ها و محدودیت‌های پیش‌گفته پیشنهاد کرده‌اند که از مؤثرترین و کاربردی‌ترین آن‌ها استفاده از فرم غیرزنده باکتری‌ها (پست‌بیوتیک‌ها) به عنوان جایگزین

2. Biogenic
3. Supernatant
4. Abiotic
5. Metabiotic
6. Pseudoprobiotic
7. Ghost probiotic
8. Postbiotic
9. Teichoic acids
10. Mucopeptides
11. Peptidoglycan
12. SCFAs

استانداردسازی و حمل‌ونقل، می‌توانند در قالب انواع مختلفی از سیستم‌های تحویل از جمله غذاهای فراسودمند (طیف متنوعی از غذاهای فراسودمند تخمیری و غیر تخمیری) جهت افزایش مدت‌زمان نگهداری مواد غذایی و ارزش تغذیه‌ای آن، ارتقا و وضعیت سلامت میزبان و پیشگیری از برخی بیماری‌ها به کار گرفته شوند (۳۷). از این رو مطالعه مروری حاضر ضمن معرفی ترکیبات پست‌بیوتیک به بررسی چالش‌های پیشرو در تولید صنعتی آن‌ها، لزوم تمرکز سرمایه‌گذاری و فرصت‌های موجود برای توسعه و گسترش این گروه از مواد غذایی پرداخته و زمینه را برای انجام پژوهش‌های بیشتر جهت شناخت دقیق‌تر مکانیسم‌ها و تولید محصولات دارویی و غذایی ایمن جهت ارتقای وضعیت سلامت مصرف‌کنندگان، فراهم می‌کند.

بودند؛ مقالاتی که به متن کامل آن‌ها دسترسی وجود داشت؛ مطالعات آزمایشگاهی، کارآزمایی بالینی و مطالعاتی که روی نمونه‌های انسانی جهت بررسی فعالیت‌های زیستی پست‌بیوتیک‌ها انجام شده بودند. معیارهای خروج نیز شامل موارد ذیل بودند، مقالاتی که تنها چکیده آن‌ها در دسترس باشد و مطالعاتی که به زبان‌هایی به جز انگلیسی و فارسی نوشته شده باشند. در نهایت تعداد ۱۵۰ مقاله یافت شد که تعداد ۸۵ مقاله از آن‌ها به علت این‌که مرتبط با هدف مقاله حاضر نبودند، کنار گذاشته شدند. سپس چکیده ۶۵ مقاله مرتبط، تهیه و مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. در نهایت تنها ۲۲ مقاله که در راستای اهداف و معیارهای ورود مطالعه حاضر بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

## یافته‌ها

### مفهوم پست‌بیوتیک‌ها

اثرات سلامت بخش میکروبیوم مفید روده را می‌توان به دو طریق اصلی نسبت داد؛ در حالت اول (۸۰ درصد) وابسته به زنده‌مانی میکروبیوم بوده (پروبیوتیک) و حالت دیگر (۲۰ درصد) وابسته به فرم غیرزنده‌مانی یا محصولات مترشحه از میکروبیوم (پست‌بیوتیک) می‌باشد (۱۰، ۴۰). طبق نتایج حاصله از مطالعات، تفاوت معنی‌داری بین سطوح مقدار پروبیوتیک زنده اعلام شده در محصول با مقدار واقعی آن دیده می‌شود که معمولاً سلول‌های زنده موجود کمتر از مقدار اعلام شده می‌باشند (۴۳-۴۱). از سوی دیگر در یک مطالعه نسبت بین سلول‌های زنده (پروبیوتیک) و غیرزنده (پست‌بیوتیک) در یک فرآورده غذایی پروبیوتیکی به منظور تعیین اثربخشی دو جزء زنده و غیرزنده، اندازه‌گیری شد و نتایج حاکی از حضور سلول‌های غیرزنده در مقیاس زیادتری نسبت به سلول‌های

### روش کار

در این مطالعه مروری ساده برای دستیابی به پژوهش‌های صورت گرفته از طریق مراجعه به پایگاه‌های اطلاعاتی ISI، PubMed/Medline، Scopus، Web of Knowledge و Google Scholar نسبت به جمع‌آوری مطالعات مرتبط از سال ۲۰۲۰-۲۰۲۲ اقدام شد. برای جستجوی کلمات کلیدی مربوط به پست‌بیوتیک شامل Biogenic، Ghost probiotic، Supernatant، Abiotic، Metabiotic، Pseudoprobiotic و Postbiotic که بین‌شان از لغت «یا» (OR) استفاده شد و همچنین برای بخش دوم از کلمات کلیدی Extraction، Identification methods، Encapsulation و Biological activities، methods که بین‌شان از لغت «یا» (OR) استفاده شد. برای اتصال دو بخش نیز از کلمه «و» (AND) برای جستجوی نهایی استفاده شد. معیارهای ورود به شرح ذیل بودند، مقالاتی که به بررسی روش‌های استخراج و شناسایی پست‌بیوتیک‌ها پرداخته

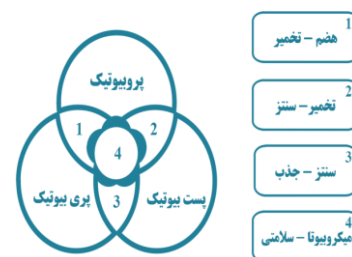
پایین (۵۰، ۱۰۰-۵۰ و >۱۰۰ کیلودالتون) در محیط روده سنتز می‌کنند(مرحله ۲)؛ ترکیبات پست‌بیوتیک تولیدشده با توجه به ویژگی‌های خود، جذب، توزیع، متابولیسم و دفع مناسبی در دستگاه گوارش میزبان از خود نشان می‌دهند(مرحله ۳)؛ پری‌بیوتیک‌ها، پروبیوتیک‌ها و پست‌بیوتیک‌ها به‌نوبه خود موجب توسعه جمعیت میکروارگانسیم‌های مفید دستگاه گوارش، برقراری شرایط یوبیوزیس و درنهایت موجب برقراری شرایط هومئوستازی و ارتقا وضعیت سلامت میزبان می‌شوند(مرحله ۴).

### روش‌های غیرفعال‌سازی سلول‌های میکروبی والد پست‌بیوتیک‌ها

فرآیند تخمیر یکی از مهم‌ترین منابع تولید پست-بیوتیک‌ها به شکل طبیعی می‌باشد که در طی آن حضور ترکیبات پری‌بیوتیک به‌عنوان مواد اولیه تولید برخی از پست‌بیوتیک‌ها در اختیار سلول‌های میکروبی دخیل در فرآیند تخمیر قرار می‌گیرند. سلول‌های میکروبی ضمن رشد از ترکیبات پری‌بیوتیکی استفاده کرده و به شکل طبیعی و یا در پاسخ به شرایط محیطی، طیف گسترده‌ای از ترکیبات پست‌بیوتیکی با خواص مختلف زیستی(ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدانی، ضد سرطانی و غیره) را به وجود می‌آورند که به شکل طبیعی ماتریکس غذایی خود را از حیث وجود این ترکیبات سودمند غنی‌سازی می‌کنند(۴۶). علاوه بر روش طبیعی تولید پست‌بیوتیک‌ها می‌توان با استفاده از روش‌های مختلف آزمایشگاهی ترکیبات فوق را به شکل خالص‌تر و با قدرت عملکردی بالایی تولید کرد که قابلیت استفاده در طیف گسترده‌ای از مواد غذایی برای بهبود وضعیت تغذیه‌ای و زمان ماندگاری محصولات غذایی و اهداف سلامت بخشی در مصرف‌کنندگان داشته باشند(۵۰-۴۷). برخی از پست‌بیوتیک‌ها را می‌توان از طریق غیرفعال‌سازی و انهدام سلول‌های میکروبی والد به‌وسیله روش‌های مختلف از جمله؛ عملیات حرارتی، فشار زیاد، فرمالین، اشعه ماوراءبنفش، تابش یونیزان و فراصوت تهیه کرد. علاوه بر این، روش‌های دیگر مانند گرمایش اهمی<sup>۲۰</sup> و دی‌اکسید

<sup>20</sup>. Ohmic heating

زنده بود. این امر بیانگر این می‌باشد که بخش عمده‌ای از اثرات سلامت بخش فرآورده‌های حاوی پروبیوتیک مربوط به حضور ترکیبات پست‌بیوتیک در آن‌ها می‌باشد(۴۴). بنابراین می‌توان پست‌بیوتیک‌ها را به‌عنوان اجزای عملکردی غیرزنده سلول‌های پروبیوتیکی نام برد که به‌طورمعمول توسط باکتری‌های زنده در طی فرآیند تخمیر و یا در مقیاس آزمایشگاهی با روش‌های فیزیکی و شیمیایی مختلف تولید می‌شوند و چنانچه در مقدار کافی دریافت شوند، اثرات سلامت بخش از خود در میزبان بر جای می‌گذارند(شکل شماره ۲). پست‌بیوتیک‌ها را می‌توان با توجه به ساختار شیمیایی(لیپیدی، پروتئینی، کربوهیدراتی، ویتامینی و مولکول‌های پیچیده‌تر) و فعالیت‌های زیستی بالقوه(ضدالتهابی<sup>۱۳</sup>، تعدیل سیستم ایمنی<sup>۱۴</sup>، پیشگیری از چاقی، تعدیل فشارخون<sup>۱۵</sup>، کاهش کلسترول سرم<sup>۱۶</sup>، متوقف ساختن تکثیر سلولی<sup>۱۷</sup>، آنتی‌اکسیدانی<sup>۱۸</sup> و ضد سرطانی<sup>۱۹</sup>) طبقه‌بندی کرد(جدول شماره ۱).



شکل شماره ۲: ارتباط زیستی بین ترکیبات پری‌بیوتیک، پروبیوتیک و پست‌بیوتیک. پری‌بیوتیک‌ها از اجزای غیرقابل‌هضم مواد غذایی هستند که بدون دستخوش تغییری مسیر روده باریک را طی می‌کنند، این ترکیبات هنگامی که به روده بزرگ(کولون) می‌رسند توسط پروبیوتیک‌ها از طریق مسیر تخمیر به مصرف می‌رسند(مرحله ۱)؛ پروبیوتیک‌ها از طریق مسیر تخمیر از پری‌بیوتیک‌ها استفاده می‌کنند و متعاقباً تعدادی از ترکیبات زیستی(پست‌بیوتیک) با وزن مولکولی

13. Anti-inflammation
14. Immunomodulation
15. Promote hypertension
16. Reduce cholesterols
17. Anti-proliferative
18. Anti-oxidant
19. Anti-cancer

کربن فوق بحرانی<sup>۲۱</sup>، میدان الکتریکی پالسی<sup>۲۲</sup>، تغییر PH و خشک کردن<sup>۲۳</sup> نیز می‌تواند برای تولید بیشتر پست‌بیوتیک‌ها استفاده گردند (۵۱،۴۵). آنچه در بین حائز اهمیت است، تولید پست‌بیوتیک‌ها با بیشترین بازده و حفظ خصوصیات سلامت بخشی آن‌ها می‌باشد که طبق مطالعات صورت گرفته روش‌هایی چون روش تیمار حرارتی و استفاده از فرمالین بیشترین کارایی را در بین روش‌های دیگر دارند.

### روش‌های شناسایی پست‌بیوتیک‌ها

معمولاً تولید پست‌بیوتیک‌ها شامل تکنیک‌های تخریب سلولی مانند تیمارهای حرارتی و آنزیمی، استخراج توسط حلال و همچنین توسط دستگاه سونیکاتور می‌باشد که به دنبال آن مراحل از جمله استخراج، سانتریفیوژ، دیالیز، خشک کردن انجمادی نیز برای افزایش بازده تولید و نگهداری از این ترکیبات، مورد استفاده قرار می‌گیرد (۵۲). پست‌بیوتیک‌ها را می‌توان به صورت کیفی و کمی شناسایی کرد. در مطالعه Sawada و همکاران (۱۹۹۰) از روش‌های کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا<sup>۲۴</sup> و طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی هسته‌ای پروتون<sup>۲۵</sup> برای شناسایی مجموعه‌ای از ترکیبات پست‌بیوتیک پلی‌ساکاریدی (گلیکوپتید) مشتق شده از لاکتوباسیلوس کازئی استفاده شده بود (۵۳). کروماتوگرافی تلفیق شده با طیف‌سنج جرمی متوالی<sup>۲۶</sup> یک روش معمول برای شناسایی ویژگی‌های مختلف ترکیبات پست‌بیوتیکی شامل: گلیکولیپیدها<sup>۲۷</sup>، پورین‌ها<sup>۲۸</sup>، اسیدهای چرب،

الیگوساکاریدها و اسفنگولیپیدها<sup>۲۹</sup> می‌باشد (۵۴). همچنین، کروماتوگرافی مایع با کارایی فوق‌العاده بالا<sup>۳۰</sup> یک روش مناسب برای جداسازی و شناسایی اجزای پست‌بیوتیک درون سلولی از قبیل: گلوکاتایون ردوکتاز<sup>۳۱</sup>، پروتئین انتقال‌دهنده اسید آمینه<sup>۳۲</sup>، تیوردوکسین<sup>۳۳</sup>، فسفولیپیدها<sup>۳۴</sup> و سیستم سنتاز<sup>۳۵</sup> می‌باشد (۵۵). علی‌رغم وجود روش‌های بحث شده، امروزه چالش‌های زیادی در مورد ترکیبات پست‌بیوتیک وجود دارد و فرصت زیادی را برای پژوهشگران جهت انجام مطالعات بیشتر برای بررسی دقیق‌تر ماهیت پست‌بیوتیک‌ها، بهترین روش‌های شناسایی، استخراجی و خالص‌سازی برای هر یک از اجزای عملکردی پست‌بیوتیک‌ها فراهم می‌کند که به نوبه خود موجب شناخت بیشتر این ترکیبات، تأثیرات سلامت بخش آن، امکان به‌کارگیری گسترده‌تر در حوزه پزشکی، داروسازی و غذایی و در نهایت منجر به ارتقا وضعیت سلامتی میزبان (انسان یا حیوانات) خواهد شد.

### بحث

#### فعالیت‌های زیستی بالقوه پست‌بیوتیک‌ها

پست‌بیوتیک‌ها معمولاً با مکانیسم‌های عمل مشابه یا متفاوت از سلول‌های والد خود، اثرات سلامت بخش و درمانی خود را بروز می‌کنند. در رابطه با فعالیت زیستی پست‌بیوتیک‌ها در تعدیل عملکرد سیستم ایمنی، وجود یک رابطه مستقیم و پیچیده بین جمعیت میکروبیوتای روده (پروبیوتیک‌ها)، کارکرد بهینه سیستم ایمنی و ایجاد شرایط هم‌مؤسازیس در بسیاری از مطالعات بالینی بررسی شده است (۴۶، ۶۰-۵۶). نتایج این مطالعات بیانگر این

21. Supercritical CO2

22. Pulsed electric field

23. Drying

24. High-Performance Liquid Chromatography

25. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy

26. Chromatography coupled with tandem mass spectrometry

27. Glycolipids

28. Purines

29. Sphingolipids

30. Ultra Performance Liquid Chromatography

31. Glutathione reductase

32. Amino acid transport protein

33. Thioredoxin

34. Phosphoglycerate kinase

35. Cysteine synthase

خود را در کاهش علائم عفونت ویروسی (فلو ویروس H1N1) نشان می‌دهند (۶۳). در رابطه با فعالیت زیستی پست‌بیوتیک‌ها در تعدیل پاسخ‌های التهابی، طبق نتایج مطالعات بالینی، پست‌بیوتیک‌ها توانایی چشم‌گیری در کاهش پاسخ‌های التهابی ایجاد شده توسط ترکیباتی مانند لیپولی ساکارید<sup>۳۹</sup> از خود نشان می‌دهند (۶۴). در این جهت در مطالعه‌ای در شرایط درون‌تنی، تأثیر پست‌بیوتیک‌های دیواره سلولی، اسید لیپوتیکوئیک<sup>۴۰</sup> و پپتیدوگلیکان مشتق شده از باکتری‌های اسیدلاکتیک در کاهش پاسخ‌های التهابی بررسی شد و نتایج حاکی از اثرات مثبت پست‌بیوتیک‌ها در کاهش پاسخ‌های التهابی از طریق کاهش تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی (اینترلوکین ۸) بود. همچنین پست‌بیوتیک‌های مشتق شده از گونه‌های مختلف بیفیدوباکتریوم نقش بسزایی در اثربخشی روند درمانی کولیت از طریق مهار تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی (اینترلوکین ۸) و تحریک تولید سیتوکین‌های ضدالتهابی (اینترلوکین ۱۰) از خود نشان می‌دهند (۳۴، ۶۵). در رابطه با فعالیت زیستی پست‌بیوتیک‌ها در پیشگیری از دیابت، می‌توان به پست‌بیوتیک‌هایی از جنس مورامیل‌دی‌پپتید اشاره کرد که می‌توانند التهاب سلول‌های چربی را از طریق فعال‌سازی پروتئین شماره ۲ الیگومریزاسیون حاوی دومین متصل‌شونده به نوکلئوتید و همچنین با فعال‌سازی عامل رونویسی IRF4<sup>۴۱</sup> در موش‌های چاق صرف‌نظر از شرایطی مانند کاهش وزن یا تغییرات در میکروبیوم روده کاهش دهند (۶۶). در رابطه با فعالیت زیستی پست‌بیوتیک‌ها در بهبود روش‌های درمانی سرطان می‌توان به برخی مکانیسم‌های مهم شامل: کاهش زنده‌مانی سلول‌های سرطانی، بهبود عملکرد

امر بود که بخش بسزایی از اثرات مثبت تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی توسط میکروبیوتای مفید روده، مربوط به ترکیبات پست‌بیوتیک مشتق شده از آن‌ها می‌باشد. در این جهت در مطالعه‌ای در شرایط برون‌تنی<sup>۳۶</sup>، تأثیر پست‌بیوتیک‌های مشتق شده از لاکتوباسیلوس گاسری را در تعدیل عملکرد سیستم ایمنی مورد بررسی قرار دادند، و نتایج حاکی از اثرات مثبت پست‌بیوتیک‌ها به‌عنوان عامل تحریکی در بهینه‌سازی عملکرد سیستم ایمنی و تولید اینترلوکین<sup>۳۷</sup> ۱۲ بود. همچنین پست‌بیوتیک‌های پروتئینی مشتق شده از دیواره سلولی لاکتوباسیلوس رامنوسوس با ساختار شیمیایی منحصربه‌فرد خود با سلول‌های ایمنی وارد تعامل شده و موجب افزایش فعالیت فاگوسیتوزی لوکوسیت‌ها می‌شوند و بدین ترتیب نقش زیستی خود را در تعدیل عملکرد سیستم ایمنی میزبان اعمال می‌کنند (۶۲-۶۱). در رابطه با فعالیت زیستی پست‌بیوتیک‌ها در حمایت از وضعیت سلامتی میزبان در قبال اجرام بیماری‌زا، می‌توان به نقش آن‌ها در مهار چسبندگی و کلونیزاسیون، پیشگیری از تهاجم به سایر بافت‌ها، مهار تشکیل بیوفیلم و همچنین بهبود عملکرد سیستم ایمنی در ایجاد پاسخ‌های مناسب اشاره کرد. در این جهت در مطالعه‌ای در شرایط برون‌تنی، تأثیر پست‌بیوتیک‌های مشتق شده از لاکتوباسیلوس پلانترام بررسی شد و نتایج حاکی از اثرات مثبت پست‌بیوتیک‌ها به‌عنوان عامل مهاری در کاهش توانایی چسبندگی و تهاجمی لیستریا مونوسیژنوز<sup>۳۸</sup> بود (۵۱). همچنین پست‌بیوتیک‌های مشتق شده از لاکتوباسیلوس گاسری و لاکتوباسیلوس پلانترام نقش عامل تحریکی برای سیستم ایمنی ذاتی داشته و با تحریک آن و تولید اینترفرون، توانایی بالقوه

<sup>39</sup>. Lipopolysaccharide

<sup>40</sup>. Lipoteichoic acids

<sup>41</sup>. Interferon regulatory factor-4

<sup>36</sup>. In vitro

<sup>37</sup>. Interleukin-12

<sup>38</sup>. Salmonella

سیستم ایمنی در ایجاد پاسخ‌های مناسب، مهار عوامل سرطانزا<sup>۴۲</sup> و جهش‌زای<sup>۴۳</sup> طبیعی، فعال‌سازی مسیرهای مرگ سلولی، کاهش تهاجم میکروبی<sup>۴۴</sup> و التهاب ناشی از آن، افزایش میزان آپوپتوز در مقایسه با نکروز، کاهش فعالیت متالوپروتئیناز-۹ و خاصیت ضد تکثیر علیه سلول‌های سرطانی اشاره کرد(۶۷). امروزه همگام با افزایش آگاهی مصرف‌کنندگان و ترجیح دادن به مصرف غذاهایی با ترکیبات طبیعی با اثرات سلامت بخشی و همچنین از سوی دیگر نتایج امیدبخش مطالعات در مدل‌های آزمایشگاهی و شرایط بالینی در مورد اثربخشی این ترکیبات و به‌کارگیری آن‌ها در ماتریکس غذایی، زمینه را برای رشد و توسعه انواعی از فرآورده‌های غذایی فراسودمند محیا می‌کند که قادر است قسمت اعظمی از نیازهای پایه(موجود)، عملکردی(انتظاری) و حتی هیجانی(دور از انتظار) مصرف‌کنندگان را تأمین کند.

#### راهبرد افزودن ترکیبات زیست فعال پست‌بیوتیک به ماتریکس مواد غذایی

فرآیند درون‌پوشانی<sup>۴۵</sup> از معمول‌ترین روش‌ها برای به دام انداختن عوامل زیست فعال در ماتریکس مواد حامل بوده و به‌عنوان ابزاری توانا جهت بهینه‌سازی فرآیند تحویل مواد زیست فعال(آنتی‌اکسیدان‌ها، مواد معدنی، ویتامین‌ها، فیتواسترول‌ها، لوتئین، اسیدهای چرب و لیکوپین) و سلول‌های زنده(مثل پروبیوتیک‌ها) در محیط غذا محسوب می‌شود(۶۸). درون‌پوشانی را می‌توان به‌عنوان تکنیک پوشش‌دهی مواد درون کپسول‌های کوچک تعریف نمود که در ادامه روند گوارشی، کپسول‌های مذکور محتویات درون خود(پست‌بیوتیک‌ها)

را در مقادیر معین در طی بازه‌های زمانی مدنظر در مناطق هدف رها می‌کنند. تکنیک درون‌پوشانی، اجزای واکنش‌پذیر ترکیبات پست‌بیوتیک را از سایر اجزای سیستم غذایی جدا و انتشار آن‌ها را کنترل می‌کند(۶۹). مواد مورد استفاده در طراحی پوسته کپسول‌ها بایستی قابل خوراکی و زیست‌تخریب‌پذیر بوده و قادر به ایجاد غشا نفوذناپذیر میان فاز درونی کپسول و محیط اطراف خود باشند. در این رابطه ترکیباتی مانند پلی‌ساکاریدها، پروتئین‌ها و لیپیدها بیشترین کارایی را در کپسولاسیون دارند که معمولاً با گذشت زمان نیز موجب حفظ خصوصیات طبیعی محصول می‌شوند(جدول شماره ۲).

در ادامه میکرو-نانوانکپسولاسیون با هدف درون‌پوشانی ترکیبات زیست فعال به‌منظور ممانعت از واکنش‌های شیمیایی نامطلوب و رهاسازی کنترل‌شده آن‌ها به وجود آمدند. در این رابطه نانوسامانه‌های حامل را می‌توان بر اساس جنس دیواره به سه گروه: نانوحامل‌های بر پایه لیپید و سورفکتانت، نانوحامل‌های بر پایه پلی‌ساکارید و نانوحامل‌های بر پایه پروتئین تقسیم‌بندی کرد. نانو حامل‌های بر پایه لیپید و سورفکتانت شامل نانولیپوزوم‌ها<sup>۴۶</sup>، نانوامولسیون‌ها<sup>۴۷</sup>، نانو ذرات لیپید جامد<sup>۴۸</sup>، نانو ذرات چربی بدون ساختار<sup>۴۹</sup> و میسل می‌باشد(شکل شماره ۳).

نانوحامل‌های بر پایه پلی‌ساکارید شامل نانوذرات پلی‌ساکاریدی و میسل‌های پلی‌ساکاریدی است. نانوحامل‌های بر پایه پروتئین نیز شامل میسل‌های کازئین و پروتئین‌های پیچیده گوناگون مثل؛ آلبومین، ژلاتین، پروتئین آب‌پنیر، پروتئین سویا، پروتئین سرم شیر و ذرت است(۷۰). استفاده از نانوحامل‌ها برای ترکیبات

46. Nanoliposomes

47. Nanoemulsions

48. Solid Lipid Nanoparticle(SLN)

49. Nanostructured Lipid Carrier(NLC)

42. Carcinogen

43. Mutagen

44. Microbial invasive

45. Encapsulation

پست‌بیوتیک آب‌گریز مانند ویتامین‌های محلول در چربی می‌تواند مزایای متعددی از جمله کنترل رهايش در مکان و زمان معین، پایداری این ترکیبات در برابر نور، حرارت و اکسیژن طی مدت‌زمان نگه‌داری، افزایش حلالیت ترکیبات آب‌گریز در محیط‌های آبی مانند محصولات لبنی و انواع نوشیدنی‌ها، افزایش دسترسی زیستی و عدم کاهش شفافیت محصول، به دلیل کوچک بودن اندازه را داشته باشد (۷۱). افزون بر این، در عین حالی که تکنیک نانوانکپسولاسیون قابلیت پخش‌پذیری ترکیبات نامحلول در آب را افزایش می‌دهد، نباید بر خواص حسی، رنگ و طعم محصول تأثیر سوئی بگذارد. حفظ ترکیب زیست فعال (پست‌بیوتیک) درون پوشانی شده طی مراحل تولید و همچنین در طی مدت نگه‌داری باید در بالاترین حد ممکن صورت بگیرد و در مقابل میزان رهايش آن در مکان جذبی مدنظر باید به شکل بهینه انجام شود. قابل ذکر است که سیستم تحویل مورد استفاده نیز بایستی با دیگر ترکیبات موجود در ماتریکس غذایی سازگار بوده و تأثیر نامناسبی بر خواص فیزیکوشیمیایی، کیفی محصول (ظاهر، بافت و طعم) و همچنین پذیرش نهایی فرآورده غذایی فراسودمند نداشته باشد (۷۲). از آنجائی که هرکدام از این سیستم‌ها، مزایای خاصی مانند بازده کپسولاسیون، پایداری ذرات، حلالیت آبی، جذب دهانی و دسترسی زیستی متفاوتی دارند، لذا درک ویژگی‌های ترکیبات پست‌بیوتیکی و نانوسامانه‌های حامل برای طراحی بهترین سیستم تحویل ضروری است.

### لزوم تمرکز سرمایه‌گذاری بر پست‌بیوتیک‌ها و پری-

#### بیوتیک‌ها

طی چند دهه اخیر توجه زیادی به ترکیبات زیست‌فعال مانند پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و پست‌بیوتیک‌ها شده است. این ترکیبات ارتباط نزدیکی با میکروبیوتای مفید

روده و ارتقای وضعیت سلامتی میزبان دارند. پری‌بیوتیک‌ها اجزای غذایی غیرقابل هضمی هستند که از طریق تحریک فعالیت و رشد انتخابی میکروبیوتای مفید دستگاه گوارش، موجب بهبود سلامت مصرف‌کنندگان می‌شوند (۷۳). پست‌بیوتیک‌ها نیز بخش‌های عملکردی پروبیوتیک‌های زنده هستند که قابلیت اجرایی اعمال زیستی و فیزیولوژیکی سلول‌های زنده والد خود را دارند. قابل‌تأمل است که اطلاعات در زمینه میزان اهمیت هرکدام از مفاهیم (پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و پست‌بیوتیک‌ها) به تنهایی و در مقایسه با یکدیگر و درجه اهمیت اقتصادی آن‌ها برای دولت‌ها محدود می‌باشد. ذکر این نکته نیز حائز اهمیت است که پروبیوتیک‌ها زمانی در محیط روده میزبان مستقر و کلونیزه می‌شوند که فرد از روزهای نخستین زندگی مواجهه‌ی مناسب و کافی با ترکیبات پری‌بیوتیک داشته باشند (۱۰). از سوی دیگر در یک فرد با شرایطی که وضعیت دیس‌بیوزیس در محیط دستگاه گوارشی آن برقرار شده باشد، در این صورت جمعیت میکروبی غالب در محیط روده به نفع میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا تغییر پیدا می‌کند که رشد این جمعیت میکروبی و اشغال سطوح سلول‌های اپی‌تلیال، فرصت رشد میکروبیوتای مفید را نمی‌دهند و همچنین تولید متابولیت‌های ثانویه<sup>۵۰</sup> از جمله توکسین‌ها، تأثیر سوئی بر وضعیت سلامتی میزبان می‌گذارند (۷۴). در چنین شرایطی مصرف محصولات حاوی ترکیبات پست‌بیوتیک در وهله اول منجر به کند کردن و توقف رشد میکروب‌های بیماری‌زا و متعاقباً توقف تولید توکسین‌های مربوطه می‌شوند. در این رابطه مهم‌ترین سازوکار ضد میکروبی پست‌بیوتیک‌ها را به حضور ترکیباتی مانند اسیدهای چرب کوتاه زنجیر (بوتیرات<sup>۵۱</sup>، استات<sup>۵۲</sup>،

<sup>50</sup>. Secondary metabolites

<sup>51</sup>. Butyrate

لاکتات<sup>۵۳</sup>) و باکتریوسین‌ها نسبت می‌دهند(۷۵). در ادامه همزمان با مصرف محصولات پست‌بیوتیکی، این ترکیبات با سلول‌های یوکاریوتیک میزبان وارد تعامل می‌شوند و با تعدیل عملکرد سیستم ایمنی و فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ مربوطه موجب برقراری هموستازیس دستگاه گوارشی می‌شوند و در نهایت با فراهم ساختن بستر موردنیاز، شرایط را برای رشد سلول‌های پروبیوتیک محیا می‌کنند(۷۶). همچنین باید در نظر گرفت که پری‌بیوتیک‌ها منابعی ارزان‌تر بوده و همراه با پست‌بیوتیک‌ها در مقایسه با پروبیوتیک‌ها نسبت به شرایط مراحل فرآوری، عوامل محیطی و شرایط دستگاه گوارشی از حساسیت کمتری برخوردار هستند که این مسئله بر صرفه اقتصادی آن‌ها می‌افزاید(۱۰). به‌علاوه، اکوسیستم روده هر فرد مختص خود او بوده که معمولاً در ارتباط با محیط اطراف و رژیم غذایی مصرفی شکل می‌گیرد، بنابراین به نظر می‌رسد که تقویت میکروبیوتای مفید مستقر در دستگاه گوارش هر فرد<sup>۵۴</sup> با استفاده از غذاهای فراسودمند حاوی ترکیبات پری‌بیوتیک و پست‌بیوتیک، بهتر از معرفی میکروب‌های جدید به محیط روده باشد(۳۸). مصرف‌کنندگان نیز دریافت عوامل غیرزنده پری‌بیوتیک و پست‌بیوتیک را بر سلول‌های زنده پروبیوتیک ترجیح می‌دهند. باوجود آن‌که حضور همه ترکیبات (پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و پست‌بیوتیک‌ها) برای سلامتی انسان‌ها مثر ثمر می‌باشند، به نظر می‌رسد که جهت ارتقاء سلامت عمومی جوامع، به دلیل پاره‌ای عوامل، پری‌بیوتیک‌ها و پست‌بیوتیک‌ها باید بیشتر مورد توجه قرار بگیرند و تمرکز سرمایه‌گذاری در بخش غذاهای فراسودمند بر این ترکیبات صورت بگیرد.

لزوم صدور مجوز برای ورود غذاهای فراسودمند پست‌بیوتیکی به بازار و نظارت بر آن‌ها طبق تعریف، غذاهای فراسودمند معمولاً حاوی یک یا چند ترکیب زیست‌فعال هستند که مصرف آن‌ها نسبت به غذاهای معمول، با سوخت‌وساز بیشتری همراه بوده و فعالیت افزونی در بدن مصرف‌کننده ایجاد می‌کند(۷۷). اصولاً این ساز و کار غذاهای فراسودمند در جهت ارتقای وضعیت سلامت یا پیشگیری از برخی بیماری‌ها در میزبان می‌باشد. با توجه به نقش این غذاها در ارتقای سلامت مصرف‌کنندگان و قیمت نسبی بالاتر نسبت به سایر مواد غذایی معمول، نظارت آن‌ها از اهمیت زیادی برخوردار بوده و صدور مجوز برای فروش محصولات آن‌ها در بازار در مقایسه با محصولات غذایی معمول نیازمند طی مراحل بیشتری می‌باشد(۷۸). برای محصولات غذایی معمول موجود در بازار استانداردها و الزامات قانونی وجود دارد که اکثراً تولیدکنندگان با رعایت موارد مذکور محصولات خود را وارد بازار می‌کنند. این در حالی است که در مورد غذاهای فراسودمند بایستی علاوه بر رعایت موازین فرآورده‌های معمول غذایی، موازینی برای بررسی کارایی، دسترسی زیستی و ایمنی محصولات فراسودمندی که حاوی اجزای پست‌بیوتیکی هستند، نیز تعریف شود(۷۹). بنابراین توصیه می‌شود به جهت حفظ سلامت و حقوق مصرف‌کنندگان، محصولاتی که بر روی برجسب خود ادعای فعالیت به‌خصوصی را دارند بایستی یک‌سری مراحل را برای کسب مجوز تجاری‌سازی و ورود به بازار پشت‌سر بگذرانند. در این رابطه در مورد ترکیبات پست‌بیوتیکی پس از شناسایی جزئی که دارای فعالیت زیستی است، به جهت اضافه کردن آن به ماتریکس غذا، ابتدا بایستی کارایی و پایداری آن در ترکیب با سایر اجزاء و در شرایط فرآوری غذای حامل مورد نظر مورد بررسی قرار گیرد(۸۰). از

52. Acetate

53. Lactate

54. Endogenous beneficial microbes

## نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر، حیطة جدیدی از پژوهش‌ها در زمینه ترکیبات زیستی مشتق‌شده از پروبیوتیک‌ها را با تعداد محدودی از مقالات در این زمینه مورد بررسی قرار داده است. اطلاعات استخراج شده برای این مطالعه از ۲۲ مقاله در راستای اهداف مطالعه استخراج شده است. نتایج این مطالعه مروری، دارای محدودیت‌هایی است. برخی مطالعات بالینی انجام گرفته در مورد اثرات زیستی پست‌بیوتیک‌ها، حجم نمونه آماری کمی داشته و طول دوره مداخله نیز نسبتاً کوتاه بوده است. علاوه بر این پارامترهای مختلفی مانند نوع گونه‌های پروبیوتیک (سلول‌های والد) مورد استفاده، انواع روش‌های تهیه (غیرفعال‌سازی و استخراج) و همچنین نوع سیستم حامل به کار گرفته شده برای پست‌بیوتیک‌ها می‌توانند در بروز فعالیت زیستی آنها موثر واقع شوند. بنابراین در مطالعات آتی تعیین دقیق پارامترهای مذکور جهت حصول اثرات سلامت بخش پست‌بیوتیک‌های مدنظر امری ضروری قلمداد می‌شود. سبک زندگی نامطلوب، افزایش شیوع بیماری‌های عفونی و غیرعفونی به شکل بازپدید یا نوپدید، هزینه‌های درمانی بالا، اثرات نامطلوب برخی از روش‌های درمانی از جمله درمان بیماری‌های مزمن مانند سرطان و توجه به ضرورت امر پیشگیری بر درمان، از جمله عوامل مهمی می‌باشد که تمایل افراد را به اصلاح سبک زندگی و ایضا اصلاح رژیم غذایی دریافتی سوق می‌دهد. در این رابطه متخصصین امر تغذیه و ایمنی مواد غذایی به شکل هدفمند مصرف غذاهای فراسودمند را توصیه می‌کنند که علاوه بر تامین نیازهای پایه تغذیه‌ای قادر به بهبود وضعیت سلامتی افراد نیز می‌باشند. از سوی دیگر همگام با افزایش آگاهی مصرف‌کنندگان و متعاقب آن افزایش تحقیقات در زمینه غذاهای فراسودمند، امروزه مفهومی جدید در زمینه غذاهای فراسودمند پروبیوتیکی شکل گرفته است که چالش‌های تحقیقاتی زیادی را برانگیخته است. با وجود تاثیر چشم‌گیر پروبیوتیک‌ها بر وضعیت سلامتی میزبان، با استناد به نتایج مطالعات صورت گرفته، ترکیبات

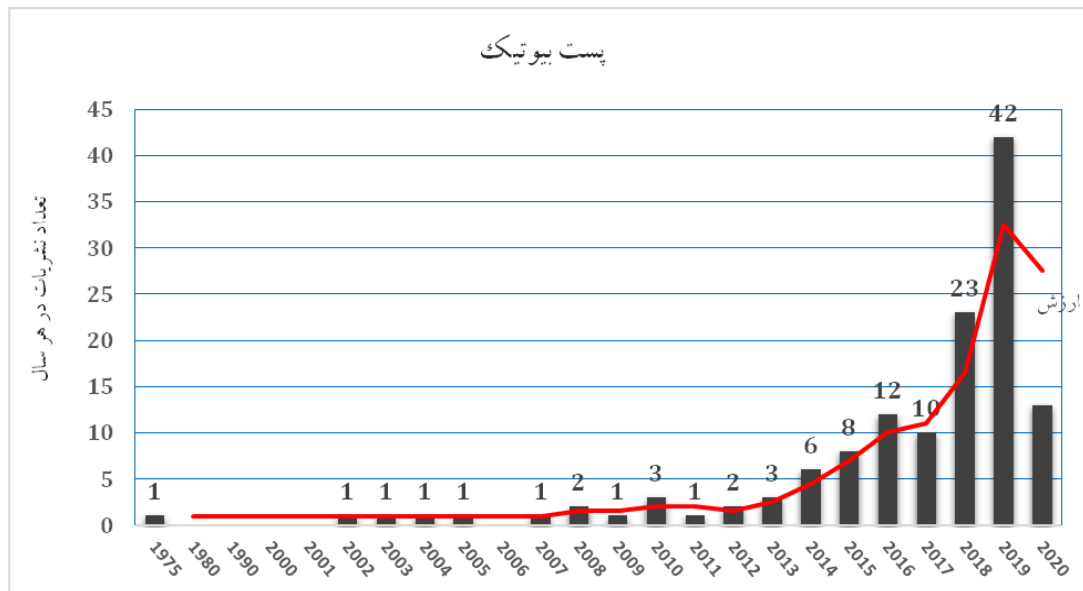
سوی دیگر، تعیین نیمه‌عمر ماده موثره (ترکیب پست‌بیوتیک) به جهت برآورد مدت زمان مصرف، بررسی اثربخشی غذای فراسودمند حاوی ترکیبات مذکور و تعیین مقدار دریافت بهینه در جمعیت و گروه مورد نظر از مواردی است که لزوماً باید توسط تولیدکننده رعایت و کنترل شود و برای کسب مجوز به مراجع قانونی و ذی‌صلاح (در حال حاضر، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی) اعلام گردد. انتخاب حامل مناسب برای ماده زیست‌فعال پست‌بیوتیکی نیز باید با توجه به مشخصات غذای هدف، اجزاء آن، شرایط تولید، بسته‌بندی و مصرف‌کننده خاص صورت گیرد (۸۱). از منظر رعایت موازین ایمنی مواد غذایی فراسودمند، ارزیابی ایمنی جزء پست‌بیوتیک به تنهایی و در کنار سایر اجزای غذای مورد نظر توسط تولیدکننده در مرحله تحقیق و توسعه امری ضروری است. همچنین در این رابطه، بررسی امکان ایجاد سمیت و آلرژی و بررسی امکان مصرف توسط گروه‌های خاص نیز از مهم‌ترین شاخصه‌های تایید ایمنی می‌باشد (۸۲). مراجع صادرکننده مجوز، علاوه بر بررسی مستندات ارائه شده توسط تولیدکننده، یک‌سری مطالعات مستقلی در شرایط آزمایشگاهی و در گروه‌های هدف به منظور پایش ایمنی محصول و اثربخشی انجام می‌دهند. بر اساس نتایج مثبت پژوهش‌های صورت گرفته توسط تولیدکنندگان و مراجع ذی‌صلاح و همچنین اجرای مراحل مختلف نظارت بر ادعاهای تغذیه‌ای غذاهای فراسودمند پست‌بیوتیکی، می‌توان به مصرف‌کننده اطمینان داد که مصرف غذاهای فراسودمند پست‌بیوتیکی در مقدار و دوره توصیه‌شده موجب ارتقای وضعیت سلامت خواهد شد.

می‌باشد (۸۳). با این حال چالش شناسایی پست‌بیوتیک‌های جدید و افزودن آن‌ها به ماتریکس غذایی به طوری که بتوانند در طی مراحل تولید، نگهداری و آماده‌سازی، خواص زیستی خود را حفظ کنند و همچنین تعیین دقیق دوز مناسب از هر کدام ترکیب پست‌بیوتیک برای هر یک از اثرات سلامت بخش آن‌ها در مصرف‌کنندگان از جمله مواردی هستند که نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه دارند.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشکده تغذیه و علوم غذایی، کمیته تحقیقات دانشجویان و همچنین معاونت فناوری و تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی تبریز تشکر و قدردانی می‌گردد.

پست‌بیوتیک مشتق‌شده از آن‌ها می‌توانند در مقایسه با سلول‌های زنده پروبیوتیک والد خود از جنبه‌های بالینی (ایمن بودن)، تکنولوژیکی (پایدار بودن) و اقتصادی (هزینه تولید پایین) دارای مزیت باشند. شواهد به‌دست آمده از مطالعات آزمایشگاهی و بالینی حاکی از ایمن بودن ترکیبات پست‌بیوتیک و اثربخشی چشم‌گیر آن‌ها در موارد بالینی در زمینه‌های پیشگیری و درمان مکملی می‌باشد. پست‌بیوتیک‌ها را می‌توان به عنوان جایگزین ایمن پروبیوتیک‌ها نام نهاد که با توجه به ویژگی‌های منحصر به فرد خود قابلیت استفاده در ماتریکس طیف گسترده از غذاهای فراسودمند تخمیری و غیر تخمیری را دارند. افزون بر این، قابل تامل است که پست‌بیوتیک‌ها نیز عملکردی مانند ترکیبات پری‌بیوتیک داشته و به جای افزودن گونه‌های جدید به میکروبیوتای روده، پروبیوتیک‌های موجود در دستگاه گوارش هر فرد را توسعه می‌دهند و این بیانگر نقش حمایتی پست‌بیوتیک‌ها در رشد میکروبیوتای مفید (پروبیوتیک‌ها) و برقراری شرایط یوبیوزیس و حفظ هومئوستازیس میزبان

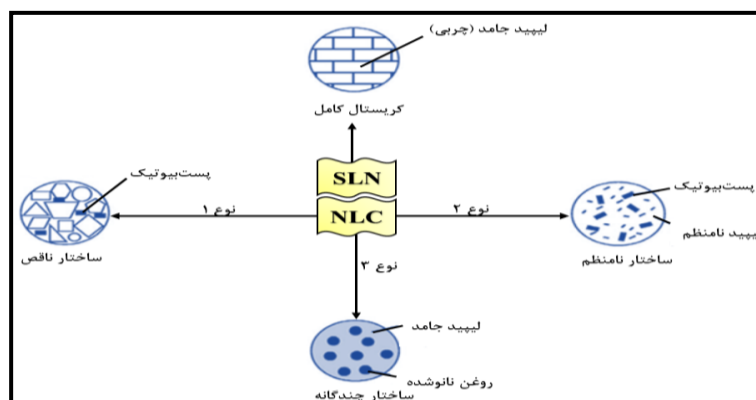


شکل شماره ۱: روند روبه رشد پژوهش‌های صورت گرفته در سال‌های اخیر با محوریت پست‌بیوتیک‌ها.

جدول شماره ۱: پست‌بیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و منابع طبیعی آن‌ها

منابع طبیعی	ترکیبات زیست فعال
<b>پست بیوتیک‌ها</b>	
لاکتوباسیلوس پلاننارم، لاکتوباسیلوس کارژی	باکتریوسین
گونه‌های لاکتوباسیلوس	سلول غیر فعال شده
لاکتوباسیلوس پاراکارژی	ترکیبات محلول
فکالی باکتریوم پراسنتزی	بوتیرات
لاکتوباسیلوس برویس	پلی فسفات
لاکتوباسیلوس پنتوسوس	اگزوپلی ساکارید
لاکتوباسیلوس گاسری	اسیدهای چرب کوتاه زنجیر
<b>پری بیوتیک‌ها</b>	
پیاز، مارچوبه، کاسنی، کنگر فرنگی، سیر، گندم، جو دوسر	فروکتو-الیگوساکارید
موز، کاسنی، آگاو، گیاه قاصدک، زنجبیل، سیر، سیب زمینی، پیاز، یاکون	اینولین
میسو، سویا، عسل، ساکه	ایزومالتو-الیگوساکارید
شیر پس چرخ	لاکتولوز
عدس، شیر انسان، نخودسبز، لوبیا	گالاکتو-الیگوساکارید
قند شیر	لاکتوساکارز
میوه‌ها، سبزی جات، شیر، عسل	گزیلو-الیگوساکارید
پیاز، سیر، مارچوبه، موز، کاسنی، کنگر فرنگی	فروکتو-الیگوساکارید

جدول شماره ۲: مواد مصرفی برای کپسولاسیون ترکیبات زیست فعال در صنایع غذایی	
انواع	ترکیبات
پروتئین‌های شیر (ایزوله پروتئینی آب پنیر، کازئینات‌ها، کازئین‌های مجزا، کازئین میسلی، آلبومین سرم، بتالاکتوگلوبولین، لاکتوفرین و آلفالاکتالبومین)	پروتئین‌ها
پروتئین‌های گیاهی (ایزوله پروتئینی سویا، پروتئین گندم، پروتئین جو دوسر، پروتئین ذرت)	
ژلاتین‌ها	
قندها (گلوکز، ساکارز، لاکتوز، تری هالوز، شربت گلوکز، عسل، اولیگوساکاریدها)	کربوهیدرات‌ها
نشاسته و مشتقات نشاسته (نشاسته‌های طبیعی، اصلاح شده، نشاسته مقاوم، مالتودکسترین)	
پلی ساکاریدهای غیرنشاسته‌ای (آلژینات، پکتین، کاراگینان، کیتوزان، فیبرهای گیاهی، صمغ عربی، زانتان، مواد سلولزی)	
سیکلودکسترین‌ها (بتا سیکلودکسترین و گاما سیکلودکسترین)	
چربی شیر و فراکسیون‌های چربی شیر (اولئین و استئارین)	چربی‌ها و موم‌ها
چربی‌ها و روغن‌های گیاهی (روغن سویا، کانولا، پالم، آفتابگردان و فراکسیون‌های آن)	
موم‌ها (مانند موم کارنوبا، کاندلیلا و موم زنبور عسل)	
سنتزی (توتین‌ها، اسپان‌ها، پلی گلیسرول پلی‌سینولئات، استرهای ساکارز)	مواد فعال کننده
طبیعی (فسفولیپیدهای شیر، فسفولیپیدهای سویا، ساپونین)	سطحی
منو و دی گلیسریدها (گلیسرول مونواستئارات)	



شکل شماره ۳: ساختار نانوحامل‌های SLN و NLC

## References

1. Schulze MB, Martínez-González MA, Fung TT, Lichtenstein AH, Forouhi NG. Food based dietary patterns and chronic disease prevention. *Bmj*. 2018;13:361.
2. Proestos C. Superfoods: Recent data on their role in the prevention of diseases. *Current Research in Nutrition and Food Science Journal*. 2018;6(3):576-593.
3. Tabrizi A, Khalili L, Homayouni-Rad A, Pourjafar H, Dehghan P, Ansari F. Prebiotics, as Promising Functional Food to Patients with Psychological Disorders: A Review on Mood Disorders, Sleep, and Cognition. *NeuroQuantology*. 2019;17(6):1-9.
4. Ghanbari M, Saeedi M, Mortazavian AM. Nutraceuticals and Functional Foods production. *Clinical Excellence*. 2016;5(1):1-15.
5. Shimizu T. Health claims and scientific substantiation of functional foods-Japanese system aiming the global standard. *Current Topics in Nutraceutical Research*. 2003;1:213-224.
6. Mollakhalili Meybodi N, Mortazavian AM, Sohrabvandi s, G da Cruz A, Mohammadi R. Probiotic Supplements and Food Products: Comparison for Different Targets. 2017;10(3):4.
7. Shahidi F. Functional Foods: Their Role in Health Promotion and Disease Prevention. *Journal of Food Science*. 2004;69(5): 146-149.
8. Homayouni A, Alizadeh M, Alikhah H, Zijah V. Functional dairy probiotic food development: trends, concepts, and products: InTech Rijeka (Croatia); 2012;3:197-212.
9. Haghshenas B, Haghshenas M, Nami Y, Khosroushahi AY, Abdullah N, Barzegari A, et al. Probiotic assessment of *Lactobacillus plantarum* 15HN and *Enterococcus mundtii* 50H isolated from traditional dairies microbiota. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2016;6(1):37.
10. Homayoni Rad A, Akbarzadeh F, Mehrabany EV. Which are more important: Prebiotics or probiotics? *Nutrition*. 2012;28(11):1196-1197.
11. Vaghef-Mehrabany E, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M, Homayouni-Rad A, Issazadeh K, Alipour B. Effects of probiotic supplementation on lipid profile of women with rheumatoid arthritis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Health promotion perspectives*. 2017;7(2):95.
12. Mohamadshahi M, Veissi M, Haidari F, Shahbazian H, Kaydani G-A, Mohammadi F. Effects of probiotic yogurt consumption on inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes. *BioImpacts: BI*. 2014;4(2):83.
13. Pourfarzi F, Enteshari Mogaddam A, Yazdanbod A, Tazakkori Z, Farzaneh E, Mirzarahimi M. The Effect of Probiotic Yogurt on Controlling the Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*. 2011;11(1):24-32.
14. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(6):1256-1264.
15. Theunissen J, Britz T, Torriani S, Witthuhn R. Identification of probiotic microorganisms in South African products using PCR-based DGGE analysis. *International journal of food microbiology*. 2005;98(1):11-21.
16. Gezginc Y, Topcal F, Comertpay S, Akyol I. Quantitative analysis of the lactic acid and acetaldehyde produced by *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus bulgaricus* strains isolated from traditional Turkish yogurts using HPLC. *Journal of dairy science*. 2015;98(3):1426-1434.
17. Xavier-Santos D, Bedani R, Lima ED, Saad SMI. Impact of probiotics and prebiotics targeting metabolic syndrome. *Journal of Functional Foods*. 2020;64:103666.
18. Guimarães JT, Balthazar CF, Silva R, Rocha RS, Graça JS, Esmerino EA, et al. Impact of probiotics and prebiotics on food texture. *Current Opinion in Food Science*. 2020;33:38-44.
19. Delzenne NM, Olivares M, Neyrinck AM, Beaumont M, Kjølbæk L, Larsen TM, et al. Nutritional interest of dietary fiber and prebiotics in obesity: Lessons from the MyNew Gut consortium. *Clinical Nutrition*. 2020;39(2):414-424.
20. Barbosa RS, Vieira-Coelho MA. Probiotics and prebiotics: focus on psychiatric disorders—a systematic review. *Nutrition Reviews*. 2020; 78(6), 437-450.
21. Kothari D, Patel S, Kim S-K. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;111:537-547.

22. Sartor R. the potential mechanisms of action of rifaximin in the management of inflammatory bowel diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43:27-36.
23. Doern CD, Nguyen ST, Afolabi F, Burnham C-AD. Probiotic-associated aspiration pneumonia due to *Lactobacillus rhamnosus*. *Journal of clinical microbiology*. 2014;52(8):3124-3126.
24. Sadowska-Krawczenko I, Paprzycka M, Korbal P, Wiatrzyk A, Krysztopa-Grzybowska K, Polak M, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG suspected infection in a newborn with intrauterine growth restriction. *Beneficial microbes*. 2014;5(4):397-402.
25. Oggioni MR, Pozzi G, Valensin PE, Galieni P, Bigazzi C. Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis*. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36(1):325-326.
26. Devirgiliis C, Zinno P, Perozzi G. Update on antibiotic resistance in foodborne *Lactobacillus* and *Lactococcus* species. *Frontiers in Microbiology*. 2013;4:301.
27. Ogier J-C, Serror P. Safety assessment of dairy microorganisms: the *Enterococcus* genus. *International journal of food microbiology*. 2008;126(3):291-301.
28. Mathur S, Singh R. Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria—a review. *International journal of food microbiology*. 2005;105(3):281-295.
29. Gueimonde M, Sánchez B, de los Reyes-Gavilán C, Margolles A. Antibiotic resistance in probiotic bacteria. *Frontiers in Microbiology*. 2013;4:202.
30. Ammor MS, Flórez AB, Mayo B. Antibiotic resistance in non-enterococcal lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Food microbiology*. 2007;24(6):559-570.
31. Dash G, Raman RP, Prasad KP, Makesh M, Pradeep M, Sen S. Evaluation of paraprobiotic applicability of *Lactobacillus plantarum* in improving the immune response and disease protection in giant freshwater prawn, *Macrobrachium rosenbergii* (de Man, 1879). *Fish & shellfish immunology*. 2015;43(1):167-174.
32. Sawada D, Sugawara T, Ishida Y, Aihara K, Aoki Y, Takehara I, et al. Effect of continuous ingestion of a beverage prepared with *Lactobacillus gasseri* CP2305 inactivated by heat treatment on the regulation of intestinal function. *Food Research International*. 2016;79:33-39.
33. Shafiei R, Delvigne F, Babanezhad M, Thonart P. Evaluation of viability and growth of *Acetobacter senegalensis* under different stress conditions. *International journal of food microbiology*. 2013;163(2-3):204-213.
34. De Almada CN, Almada CN, Martinez RC, Sant'Ana AS. Paraprobiotics: evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends in food science & technology*. 2016;58:96-114.
35. Shafiei R, Delvigne F, Thonart P. Flow-cytometric assessment of damages to *Acetobacter senegalensis* during freeze-drying process and storage. *Acetic Acid Bacteria*. 2013;2(s1):e10.
36. Cruz A, Castro W, Faria J, Bolini H, Celeghini R, Raices R, et al. Stability of probiotic yogurt added with glucose oxidase in plastic materials with different permeability oxygen rates during the refrigerated storage. *Food Research International*. 2013;51(2):723-728.
37. Aguilar-Toalá J, Garcia-Varela R, Garcia H, Mata-Haro V, González-Córdova A, Vallejo-Cordoba B, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science & Technology*. 2018;75:105-114.
38. Rad AH, Maleki LA, Kafil HS, Zavoshti HF, Abbasi A. Postbiotics as novel health-promoting ingredients in functional foods. *Health Promotion Perspectives*. 2020;10(1):3-4.
39. Chuah L-O, Foo HL, Loh TC, Alitheen NBM, Yeap SK, Mutalib NEA, et al. Postbiotic metabolites produced by *Lactobacillus plantarum* strains exert selective cytotoxicity effects on cancer cells. *BMC complementary and alternative medicine*. 2019;19(1):114.
40. Homayouni A, Azizi A, Ehsani M, Yarmand M, Razavi S. Effect of microencapsulation and resistant starch on the probiotic survival and sensory properties of synbiotic ice cream. *Food chemistry*. 2008;111(1):50-55.
41. Nighswonger BD, Brashears M, Gilliland S. Viability of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in fermented milk products during

- refrigerated storage. *Journal of dairy science*. 1996;79(2):212-219.
42. Galdeano CM, Perdigon G. Role of viability of probiotic strains in their persistence in the gut and in mucosal immune stimulation. *Journal of Applied Microbiology*. 2004;97(4):673-681.
  43. Conway P, Gorbach S, Goldin B. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells. *Journal of dairy science*. 1987;70(1):1-12.
  44. Adams CA. The probiotic paradox: live and dead cells are biological response modifiers. *Nutrition research reviews*. 2010;23(1):37-46.
  45. Dunand E, Burns P, Binetti A, Bergamini C, Peralta G, Forzani L, et al. Postbiotics produced at laboratory and industrial level as potential functional food ingredients with the capacity to protect mice against Salmonella infection. *Journal of applied microbiology*. 2019; 127(1):219-229.
  46. Rad AH, Aghebati-Maleki L, Kafil HS, Abbasi A. Molecular mechanisms of postbiotics in colorectal cancer prevention and treatment. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2020:1-17.
  47. Rad A, Abbasi A, Kafil H, Ganbarov K. Potential Pharmaceutical and Food Applications of Postbiotics: A review. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2020;21. [In press].
  48. Barros CP, Guimarães JT, Esmerino EA, Duarte MCK, Silva MC, Silva R, et al. Paraprobiotics and postbiotics: Concepts and potential applications in dairy products. *Current Opinion in Food Science*. 2020;32:1-8.
  49. Yordshahi AS, Moradi M, Tajik H, Molaei R. Design and preparation of antimicrobial meat wrapping nanopaper with bacterial cellulose and postbiotics of lactic acid bacteria. *International Journal of Food Microbiology*. 2020;321:108561.
  50. Cuevas-González P, Liceaga A, Aguilar-Toalá J. Postbiotics and Paraprobiotics: From concepts to applications. *Food Research International*. 2020;136:109502
  51. Moradi M, Mardani K, Tajik H. Characterization and application of postbiotics of *Lactobacillus* spp. on *Listeria monocytogenes* in vitro and in food models. *LWT*. 2019;111:457-464.
  52. Amaretti A, Di Nunzio M, Pompei A, Raimondi S, Rossi M, Bordoni A. Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: in vitro and in vivo activities. *Applied microbiology and biotechnology*. 2013;97(2):809-817.
  53. Yamamoto N, Maeno M, Takano T. Purification and characterization of an antihypertensive peptide from a yogurt-like product fermented by *Lactobacillus helveticus* CPN4. *Journal of Dairy Science*. 1999;82(7):1388-1393.
  54. Kok MGM, Ruijken MMA, Swann JR, Wilson ID, Somsen GW, de Jong GJ. Anionic metabolic profiling of urine from antibiotic-treated rats by capillary electrophoresis-mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2013;405(8):2585-2594.
  55. Klemashevich C, Wu C, Howsmon D, Alaniz RC, Lee K, Jayaraman A. Rational identification of diet-derived postbiotics for improving intestinal microbiota function. *Current Opinion in Biotechnology*. 2014;26:85-90.
  56. Homayouni Rad A, Aghebati Maleki L, Samadi Kafil H, Abbasi A. Postbiotics: A novel strategy in food allergy treatment. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2020;12:1-8.
  57. Malagón-Rojas JN, Mantziari A, Salminen S, Szajewska H. Postbiotics for preventing and treating common infectious diseases in children: a systematic review. *Nutrients*. 2020;12(2):389.
  58. Cavallari JF, Barra NG, Foley KP, Lee A, Duggan BM, Henriksbo BD, et al. Postbiotics for NOD2 require nonhematopoietic RIPK2 to improve blood glucose and metabolic inflammation in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2020;318(4):E579-E585.
  59. Reynés B, Palou M, Rodríguez AM, Palou A. Regulation of adaptive thermogenesis and browning by prebiotics and postbiotics. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:1908.
  60. Dunand E, Burns P, Binetti A, Bergamini C, Peralta G, Forzani L, et al. Postbiotics produced at laboratory and industrial level as potential functional food ingredients with the capacity to protect mice against Salmonella infection. *Journal of applied microbiology*. 2019;127(1):219-229.
  61. Chuang L, Wu K-G, Pai C, Hsieh P-S, Tsai J-J, Yen J-H, et al. Heat-killed cells of lactobacilli skew the immune response toward T helper 1 polarization in mouse splenocytes and dendritic cell-

- treated T cells. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2007;55(26): 11080-11086.
62. Ou CC, Lin SL, Tsai JJ, Lin MY. Heat-killed lactic acid bacteria enhance immunomodulatory potential by skewing the immune response toward Th1 polarization. *Journal of food science*. 2011;76(5): 260-267.
  63. Kawase M, He F, Miyazawa K, Kubota A, Yoda K, Hiramatsu M. Orally administered heat-killed *Lactobacillus gasseri* TMC0356 can upregulate cell-mediated immunity in senescence-accelerated mice. *FEMS microbiology letters*. 2012;326(2):125-130.
  64. Li N, Russell WM, Douglas-Escobar M, Hauser N, Lopez M, Neu J. Live and heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* GG: effects on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines/chemokines in gastrotomy-fed infant rats. *Pediatric Research*. 2009;66(2):203.
  65. Sanaie S, Ebrahimi-Mameghani M, Mahmoodpoor A, Shadvar K, Golzari SE. Effect of a probiotic preparation (VSL# 3) on cardiovascular risk parameters in critically-ill patients. *Journal of cardiovascular and thoracic research*. 2013;5(2):67.
  66. Cavallari JF, Fullerton MD, Duggan BM, Foley KP, Denou E, Smith BK, et al. Muramyl dipeptide-based postbiotics mitigate obesity-induced insulin resistance via IRF4. *Cell metabolism*. 2017;25(5):1063-1074.
  67. Tiptiri-Kourpeti A, Spyridopoulou K, Santarmaki V, Aindelis G, Tompoulidou E, Lamprianidou EE, et al. *Lactobacillus casei* exerts anti-proliferative effects accompanied by apoptotic cell death and up-regulation of TRAIL in colon carcinoma cells. *PloS one*. 2016;11(2):e0147960.
  68. De Vos P, Faas MM, Spasojevic M, Sikkema J. Encapsulation for preservation of functionality and targeted delivery of bioactive food components. *International dairy journal*. 2010;20(4):292-302.
  69. Badea G, Lăcătușu I, Badea N, Ott C, Meghea A. Use of various vegetable oils in designing photoprotective nanostructured formulations for UV protection and antioxidant activity. *Industrial Crops and Products*. 2015;67:18-24.
  70. Oehlke K, Adamiuk M, Behnsilian D, Gräf V, Mayer-Miebach E, Walz E, et al. Potential bioavailability enhancement of bioactive compounds using food-grade engineered nanomaterials: a review of the existing evidence. *Food & function*. 2014;5(7):1341-1359.
  71. Shimoni E. Nanotechnology for foods: delivery systems. *Global issues in food science and technology: Elsevier*. 2009;1: 411-424.
  72. Liu J, Hu W, Chen H, Ni Q, Xu H, Yang X. Isotretinoin-loaded solid lipid nanoparticles with skin targeting for topical delivery. *International journal of pharmaceutics*. 2007;328(2):191-195.
  73. Hajipour N, Homayouni-Rad A. Response to the paper "The effect of prebiotics on the viability of encapsulated probiotic bacteria". *LWT-Food Science and Technology*. 2018;90:606.
  74. Lee JR, Magruder M, Zhang L, Westblade LF, Satlin MJ, Robertson A, et al. Gut microbiota dysbiosis and diarrhea in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2019;19(2):488-500.
  75. 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 Pathogens*. 2014;6(1):23.
  76. Piqué N, Berlanga M, Miñana-Galbis D. Health benefits of heat-killed (Tyndallized) probiotics: An overview. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(10):2534.
  77. Gok I, Ulu EK. Functional foods in Turkey: marketing, consumer awareness and regulatory aspects. *Nutrition & Food Science*. 2019;49(4):668-686.
  78. Helkar PB, Sahoo A, Patil N. Review: Food industry by-products used as a functional food ingredients. *International Journal of Waste Resources*. 2016;6(3):1-6.
  79. Bogue J, Collins O, Troy AJ. Market analysis and concept development of functional foods. *Developing new functional food and nutraceutical products: Elsevier*; 2017:29-45.
  80. Shigwedha N, Sichel L, Jia L, Al-Shura AN, Zhang L. Probiotics, Paraprobiotics, and Probiotic Cell Fragments (PCFs) as Crisis Management Tools for Important Health Problems. 2015; 1(1): 1-9.
  81. Tamjidi F, Shahedi M, Varshosaz J, Nasirpour A. Nanostructured lipid

- carriers (NLC): A potential delivery system for bioactive food molecules. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*. 2013;19:29-43.
82. Vicentini A, Liberatore L, Mastrocola D. Functional Foods: Trends and Development of the Global Market. *Italian Journal of Food Science*. 2016;28:338-351.
83. Homayouni-rad A, Fathi-zavoshti H, Douroud N, Shahbazi N, Abbasi A. Evaluating the Role of Postbiotics as a New Generation of Probiotics in Health and Diseases. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*. 2020;19(4):381-399.