



# Probiotiki: vloga v zdravju človeka in terapevtski potencial

## Probiotics: role in human health and therapeutic potential

Maša Kozmos\*

*Katedra za mikrobiologijo, biokemijo, molekularno biologijo in biotehnologijo, Univerza v Mariboru, Fakulteta za kmetijstvo in biosistemske vede, Pivola 10, 2311 Hoče*

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 2: 36–46

**Ključne besede:** probiotiki; koristni fiziološki učinki; črevesna mikrobiota; varnost

**Keywords:** probiotics; beneficial physiological effects; gut microbiota; safety

### IZVLEČEK

Pomen črevesne mikrobiote v vitalnih fizioloških procesih organizma kaže na njihovo pomembno vlogo v zdravju vseh sesalcev. Z nepravilnostmi v sestavi in številu mikrobnih populacij, ki jih je moč zaslediti v lokalnih želodčno-črevesnih in/ali sistemskih motnjah, je postalo proučevanje mikrobiote za diagnostične in terapevtske namene izrednega pomena. Zatorej je upoštevanje morebitnega nastanka disbioze ob katerikoli patologiji želodčno-črevesnega trakta nujno, čeprav obnova mikrobiote ni vedno pokazatelj medsebojne odvisnosti s kliničnim stanjem osebkov. Odkrivanje novih bakterijskih vrst in njihovih presnovkov, vključenih v patogenezo črevesnih bolezni (enteropatij), je zato nujno potrebno, saj lahko pripomore k stalno razvijajočim se diagnostičnim in terapevtskim strategijam. Namen članka je pred-

### ABSTRACT

The importance of the gut microbiota for the vital physiological processes of the organism indicates its important role in the health of all mammals. Given the abnormalities in the composition and number of microbial populations that can be detected in localised gastrointestinal and/or systemic diseases, the study of the microbiota is of paramount importance for diagnostic and therapeutic purposes. Therefore, considering the possible presence of dysbiosis in any pathology of the gastrointestinal tract is essential, even if the recovery of the microbiota is not always an indicator of interdependence with the clinical condition of the individual. The discovery of new bacterial species and their metabolites involved in the pathogenesis of intestinal diseases (enteropathies) is therefore urgently needed, as it can contribute to the constantly evolving diagnostic and

\* Doc. dr. Maša Kozmos, dr. vet. med.

Katedra za mikrobiologijo, biokemijo, molekularno biologijo in biotehnologijo, Univerza v Mariboru, Fakulteta za kmetijstvo in biosistemske vede, Pivola 10, 2311 Hoče

E-pošta: masa.kozmos@um.si

staviti probiotike, njihov dosedanji koristni fiziološki vpliv in varno uporabo pri ljudeh. V prid probiotikom lahko štejemo veliko pozitivnih dejavnikov, ki vodijo v sposobnost modulacije zdravja in v splošno izboljšanje zmogljivosti organizma ter počutja ljudi. Ravno zato je uporaba in vpliv probiotikov že desetletja predmet nenehnih raziskav, kjer probiotike vključujejo v različne klinične študije kot del zdravljenja in izboljšanega vodenja specifičnih patoloških stanj.

therapeutic strategies. The article aims to present probiotics, their beneficial physiological effects to date and their safe use in humans. There are many positive factors in favour of probiotics, which lead to a modulation of health and an overall improvement in the performance of the organism and the well-being of humans. It is precisely for this reason that the use and effects of probiotics have been the subject of ongoing research for decades. Probiotics are used in various clinical studies as part of the treatment and improved management of certain pathological conditions.

## UVOD

Zdravje in dobro počutje ljudi zavisi od številnih dejavnikov, tako genetskih, kot okoljskih. Med slednje je omembe vredna pestrost prehrane, gibanje ter drugi vplivi okolja (npr. stres). Proučevanje kompleksnih interakcij med omenjenimi dejavniki je vodilo do spoznanja o tem, da je pomemben delež dobrobiti človeka odvisen tudi od stanja mikroflore, t. j. skupka vseh mikroorganizmov, ki ga poimenujemo mikrobiota. Sestava in delovanje slednje sta v tesni povezavi s številnimi boleznimi [1–3].

Raziskovanje vloge črevesne mikrobiote pri človekovem zdravju še vedno predstavlja pomemben izziv sodobne znanosti. Kljub številnim odprtim vprašanjem pa raziskave soglasno potrjujejo, da imata fiziološko stanje črevesja in ravnovesje njegove mikrobiote ključno vlogo pri ohranjanju celostnega zdravja človeka [4, 5]. Delovanje črevesne mikrobiote vpliva na absorpcijo in presnovo ključnih hranil, dodatno pa mikrobiota igra pomembno vlogo pri zaščitni funkciji gostitelja [6]. Motnje v delovanju, sestavi in številu črevesne mikrobiote lahko vodijo do t. i. disbioz, te pa nadalje v različna patološka stanja, kar lahko privede do bolezni kot so driska, alergije, motnje v presnovi številnih snovi in druge želodčno-črevesne anomalije [7].

Odkrivanje razlik v črevesni mikrobioti (sestavi in številu) med zdravimi ter bolnimi ljudmi je pri-

vedlo do spoznanja, da bi njeno spreminjanje lahko ugodno vplivalo na zdravje organizma [8]. Preventiva in zdravljenje disbioz z namenom obnove črevesne mikrobiote in vzpostavitve ponovnega ravnovesja v črevesju nakazuje uporabo različnih strategij: uporabo zdravstvenih pripravkov (antibiotiki), uporabo prebiotikov, probiotikov ter kombinacije obeh (sinbiotiki) in ne nazadnje presaditev črevesne mikrobiote [9].

## ČREVESNA MIKROBIOTA

Mikrobne celice človeškega organizma v večini naseljujejo želodčno-črevesni trakt, kjer domuje od 2000 do 3000 vrst ter predstavljajo večinski del vseh celic, ki sestavljajo človeško telo [10]. Skupek črevesnih mikroorganizmov kaže na precej unikatno sestavo vsakega posameznika, kot je unikatna posameznikov prstni odtis [11]. Namreč, od več kot tisočih vrst mikroorganizmov, ki domujejo v želodčno-črevesnem sistemu, lahko v vsakem zdravem individuumu najdemo sto in več različnih, zanj specifičnih vrst [10].

Raziskave črevesne mikrobiote so razkrile njihovo pomembno vlogo pri obrambi telesa, kontroli celičnih rastnih ciklov ter presnovi telesa [12]. Prav tako je danes znan pomen črevesne mikrobiote v patogenezi veliko presnovnih motenj, kot posledica neustreznega prehranjevanja [13]. Ravno hrana, ki vključuje nizek vnos zelenjave in visok

delež procesiranih živil, dodatno negativno vpliva na zdravje. Takšen način prehranjevanja pomembno prispeva k spremembam v sestavi črevesne mikrobiote ter vodi v njeno disbiozo, kar je lahko povezano z razvojem različnih bolezenskih stanj [14]. Številne znanstvene študije na področju probiotikov potrjujejo kompleksno, dvosmerno interakcijo med črevesno mikrobioto gostitelja in probiotičnimi mikroorganizmi, ki lahko pomembno prispeva k ublažitvi različnih patoloških stanj ter s tem k splošnemu izboljšanju zdravstvenega stanja posameznika [15].

## PROBIOTIKI

### Definicija in lastnosti probiotikov

Raziskave na področju probiotikov lahko temeljijo na analizah probiotičnih lastnosti mikroorganizmov v prehrani (npr. fermentiranih živilih kot so jogurt, tempeh, kombuča, kefir, ipd. [16]) in prehranskih dopolnilih [17]. Nadalje lahko raziskave temeljijo tudi na analizah probiotičnih lastnosti mikroorganizmov, ki so bili izolirani iz črevesja zdravih oseb in živali [18]. Do danes so bile predlagane številne zamenjave/alternative protimikrobnim zdravilom, od katerih se je uporaba probiotikov izkazala za relativno učinkovito.

Probiotiki so opredeljeni kot 'živi mikroorganizmi, ki imajo, ob zaužitju v zadostnih količinah, ugoden vpliv na zdravje gostitelja' – definicija, ki jo je priznala Svetovna zdravstvena organizacija (WHO: World Health Organization) in Organizacija za prehrano in kmetijstvo (FAO: Food and Agriculture Organization) [19, 20]. Vsekakor je na tem mestu potrebno omeniti, da obstaja vse več znanstvenih dokazov o ugodnem vplivu ne-živilnih delov (poškodovanih ali nepoškodovanih) mikroorganizmov – paraprobiotikov in njihovih presnovkov – postbiotikov na zdravje gostitelja. Pomen njihovega delovanja je med drugim tudi zanimiv zato, ker je njihova uporaba dokazano varna celo pri ranljivih, dovzetnejših osebkih [21, 22].

Med probiotike štejemo različne vrste mikroorganizmov, od bakterij, kvasovk do plesni. Tabela 1 prikazuje seve probiotikov, ki so vnešeni v živila ali prehranska dopolnila in se v praksi najpogosteje uporabljajo pri ljudeh. Večina teh probiotičnih sevov izvira iz raznolike skupine mlečnokislinskih bakterij, pri čemer izstopajo predstavniki iz rodov *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* in *Lactococcus*. Tudi seve drugih bakterijskih rodov in vrst uvrščamo med probiotike. Med slednjimi so najpogostejši rodovi: *Bacillus*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium*, *Escherichia*. Probiotične predstavnike najdemo tudi med specifičnimi vrstami kvasovk iz rodu *Saccharomyces* in plesni iz rodu *Aspergillus* [23–25]. Zadnja leta so akademske in industrijske raziskave namenjene prepoznavanju in raziskovanju novih mikrobnih sevov za razvoj probiotikov naslednje generacije (NGP: Next-Generation Probiotics) [26].

Vsak mikroorganizem ne izpolnjuje pogojev za probiotik, saj mora za takšno opredelitev zadostiti natančno določenim varnostnim, funkcionalnim, tehnološkim in fiziološkim kriterijem [19, 30]. Varnostni kriteriji vključujejo upoštevanje izvora mikroorganizma, načina odmerjanja in trajanja uporabe, zdravstvenega stanja gostitelja ter predvidenega fiziološkega učinka probiotika [31]. Ključno je tudi zagotovilo o nepatogenosti mikroorganizma in ocena njegovega antibiotičnega odpornega profila [28]. Evropska agencija za varnost hrane (EFSA – European Food Safety Authority) [32] in ameriška Uprava za hrano in zdravila (FDA – Food and Drug Administration) [33] potrujeta varnost tistih mikroorganizmov, ki so vključeni v znane probiotične izdelke in pripravke. Funkcionalni kriteriji zajemajo predvsem sposobnost mikroorganizma, da preživi izpostavljenost želodčni kislini in prebavnim sokovom (npr. žolču), ter da se učinkovito oprime črevesne sluznice [34]. Tehnološki kriteriji se nanašajo na sposobnost mikroorganizma, da ohrani zeleno senzorično kakovost izdelka ter preživi tehnološke postopke, kot so predelava, skladiščenje in transport [35]. Nazadnje naj bi 'idealen' probiotični sev prispeval k celostnemu izboljšanju človekovega zdravja, pri čemer naj bi izkazoval čim širši spekter koristnih fizioloških učinkov [36].

Tabela 1: Uporabljeni probiotični sevi pri ljudeh.  
Table 1: Probiotic strains used in humans.

Mlečnokislinske bakterije		Ocetnokislinske bakterije	Drugi mikroorganizmi	
Lactobacillus	Drugi	Bifidobacterium	Bakterije	Kvasovke
<i>L. plantarum</i> ( <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> *)	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>faecalis</i> , <i>durans</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i> , <i>jensenii</i>	<i>Saccharomyces pastorianus</i> , <i>cerevisiae</i> ( <i>boulardii</i> in <i>cerevisiae</i> )
<i>L. acidophilus</i> ( <i>Lacticaseibacillus paracasei</i> *)	<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>salivarius</i> , <i>mutans</i> , <i>sanguis</i> , <i>oralis</i> , <i>mitis</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Bacillus coagulans</i> , <i>subtilis</i> , <i>laterosporus</i> , <i>cereus</i> , <i>clausii</i> , <i>licheniformis</i> , <i>pumilus</i> , <i>velezensis</i> , <i>amyloliquefaciens</i> , <i>subtilis</i> , <i>laterosporus</i>	
<i>L. crispatus</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>acidilactici</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Escherichia coli</i> Nissle	
<i>L. gasseri</i> ( <i>Lacticaseibacillus casei</i> *)	<i>Lactococcus acidophilus</i> , <i>curvatus</i> , <i>plantarum</i> , <i>lactis</i> , <i>reuteri</i> , <i>rhamnosus</i> , <i>casei</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Peptostreptococcus productus</i>	
<i>L. rhamnosus</i> ( <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> *)	<i>Leuconostoc mesenteroides</i> , <i>citreum</i>	<i>B. breve</i>	<i>Bacteroides uniformis</i>	
<i>L. paracasei</i> ( <i>Lacticaseibacillus paracasei</i> *)	<i>Sporolactobacillus inulinus</i>	<i>B. longum</i>	<i>Akkermansia muciniphila</i>	
<i>L. casei</i> ( <i>Lacticaseibacillus casei</i> *)		<i>B. catenulatum</i>		
<i>L. reuteri</i> ( <i>Limosilactobacillus reuteri</i> *)				
<i>L. bulgaricus</i>				
<i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>				
<i>L. brevis</i> ( <i>Levilactobacillus brevis</i> *)				
<i>L. johnsonii</i>				
<i>L. fermentum</i> ( <i>Limosilactobacillus fermentum</i> *)				
<i>L. salivarius</i> ( <i>Ligilactobacillus salivarius</i> *)				

Tabela prikazuje seve probiotikov, ki se v praksi najpogosteje uporabljajo pri ljudeh [23, 27, 28].  
\* poimenovanje po Zheng et al., 2020 [29].

## KORISTNI PROBIOTIČNI FIZIOLOŠKI UČINKI PRI LJUDEH

### Preprečevanje in lajšanje simptomov diareje različne etiologije

Raziskave kažejo, da je, po uporabi nekaterih probiotikov, pri otrocih z akutnim gastroenteritisom prišlo do zmanjšanja simptomov, blaženja pojavov in skrajšanja dolžine akutne infekcijske driske [37–41]. Prav tako je bila v nekaterih študijah zabeležena uporaba probiotikov kot preventiva in pomoč pri zdravljenju driske, povzročena zaradi vnosa antibiotikov (ADD: antibiotic-associated diarrhoea) ter okužbe, povzročene z bakterijo *Clostridium difficile* (CDI: *Clostridium difficile* infection) [42–46]. Nekateri probiotiki so bili tudi uporabljeni z namenom preprečevanja potovalne driske [46, 47].

### Okužba s *Helicobacter pylori*

Nekatere raziskave so probiotike predstavile kot alternativa eradikacijskemu zdravljenju bakterije *Helicobacter pylori* [48–53], kot dodatek k zdravljenju okužbe z dotično bakterijo [48–51, 54] ter kot možno cepivo [48]. Nekateri probiotiki naj bi zmanjšali stranske učinke zdravljenja okužbe [51, 54, 55].

Kronično vnetna črevesna bolezen (IBD: inflammatory bowel disease) in sindrom razdražljivega črevesja (IBS: Irritable bowel syndrome)

Študije nakazujejo, da jemanje nekaterih probiotikov preprečuje nastanek simptomov IBD [53, 56–62] in IBS [53, 63–6] ali pa jih lajša.

### Celiakija

Jemanje specifičnih probiotikov se je izkazalo kot ugodna pomoč pri zdravljenju celiakije, kjer se je opazilo izboljšanje simptomov bolezni [67, 68].

### Laktozna intoleranca

Nekateri probiotiki so dokazano pripomogli k blaženju simptomov laktozne intolerance [69].

### Kožne bolezni

Nekatere študije so dokazale, da se lahko s probiotiki kontrolira in zdravi nekatere kožne alergije [56, 70–72], atopični dermatitis in akne [56, 70–74] ter da uporaba nekaterih probiotikov lahko pospeši celjenje kožnih ran [70, 75].

### Bolezni srca in ožilja

Nekateri probiotiki naj bi pripomogli k znižanju krvnega tlaka in drugih dejavnikov, ki se značilno pojavijo pri srčno-žilnih boleznih [76–80].

### Presnovne bolezni

Izsledki raziskav dokazujejo, da jemanje nekaterih probiotikov pripomore k zmanjšanju telesne mase [76, 77, 81–87] in količine maščobe [81–83, 87, 88]. Prav tako je jemanje probiotikov pripomoglo k boljši kontroli in preprečevanju debelosti [89, 90]. Kar nekaj raziskav je dokazalo, da jemanje specifičnih probiotikov pripomore k izboljšanju parametrov v povezavi z glukozno homeostazo [76, 77, 97, 79, 84, 91–96] ter zmanjšanju vnetnih in oksidacijsko-stresnih dejavnikov [76, 96–100] pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Številne študije so dokazale vpliv probiotikov na izboljšanje presnove lipidov (npr. zmanjšanje holesterola v krvi) [76, 77, 92, 101–104, 78, 79, 81, 82, 84, 87, 88, 91]. Pri preventivi in zdravljenju nealkoholne maščobne bolezni jeter (NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease) je dokumentiranih kar nekaj raziskav, kjer je moč zaslediti pozitivne učinke delovanja probiotikov [105, 106].

### Mutagenza in kancerogenost

Številne raziskave dokumentirajo uporabo določenih probiotikov kot preventivo pri nastanku raka na debelem črevesju ter kot lajšanje stranskih učinkov proti-rakavega zdravljenja [107–113]. Nekatere študije potrjujejo, da uporaba probiotikov pripomore k izboljšanemu prenašanju kemoterapije/radioterapije [107, 108, 110]. Prav tako so

uporabili nekatere probiotike kot dodatek k zdravljenju raka na debelem črevesju [107, 114], pri čemer je v nekaterih primerih bil dokazan njihov vpliv na izid zdravljenja [107, 111]. Nekatere študije so predstavile možnost uporabe probiotikov pri zdravljenju kožnega raka [70, 115] in raka maternice [116].

## **Imunski sistem**

Probiotiki naj bi imeli pozitivne učinke pri pacientih z rakavimi obolenji, kjer so dokazali izboljšano delovanje imunskega sistema in domnevno preprečevanje okužb [108, 109, 117–119]. Prav tako je bil blagodejen učinek probiotikov dokumentiran pri delovanju humoralnega in celičnega imunskega sistema, v smislu zmanjšanja vnetja, produkciji citokinov in povečanju T-celične proliferacije [36, 120–122]. Probiotiki naj bi delovali imunomodulatorno pri različnih vrstah alergijskih zdravljenj [123, 124], izboljšali naj bi epiteljsko bariero in imunsko ravnotežje pri kroničnih dihalnih boleznih [125] ter pripomogli k zmanjšanju nastanka simptomov ali lažšanju simptomov okužb v področju sečil in spolovil pri ženskah [126–128].

## **Možgansko – črevesna os**

Nekateri probiotiki, ki so jih uporabili kot dodatek k zdravljenju, so dokazali antidepresivno, anksiolitično in antistresno delovanje [71, 129–133]. Prav tako so nekatere raziskave uporabile probiotike kot dodatek k zdravljenju avtizma [132, 134, 135].

## **UPORABA PROBIOTIKOV IN NJIHOVIH PRIPRAVKOV**

### **Prehranska dopolnila**

Probiotiki so na voljo tudi kot prehranska dopolnila (v kapsulah, praških – vrečkah, tekočinah in drugih oblikah), ki vsebujejo veliko raznolikih sevov v različnih možnih odmerkih. Vedno pogosteje vsebujejo probiotični izdelki večsevne kulture živih

mikroorganizmov, redko še posamezne seve. Količina probiotikov se prikazuje v številu kolonijskih enot (CFU: colony forming units), ki označujejo (splošno sprejeto) število živih (viabilnih), presnovno sposobnih celic [136]. Količine so lahko napisane na etiketah izdelkov, na primer  $1 \times 10^9$  (1 milijarda) CFU/g ali mL izdelka ali  $1 \times 10^{10}$  (10 milijard) CFU/g ali mL izdelka (ali na 100 g/mL). Če se probiotiki nahajajo v kapsulah/vrečkah, je njihova količina navedena na eno kapsulo/vrečko (odmerek). Številni probiotični izdelki vsebujejo od 1 do 10 milijard CFU na odmerek, nekateri izdelki pa vsebujejo tudi do 50 milijard CFU ali več, kar nujno ne pomeni, da ima izdelek boljši blagodejni fiziološki učinek. Ker naj bi le zaužiti viabilni probiotiki imeli koristi za zdravje in ker lahko hipotetično umrejo znotraj roka uporabnosti izdelka, je priporočljiva uporaba takih izdelkov, ki nosijo oznako s številom CFU na koncu roka uporabnosti izdelka, ne pa v času proizvodnje [137]. Ne glede na povedano je trenutna stroka osredotočena na razvoju novih metod za kvantifikacijo viabilnih celic, ki slonijo na kombinaciji polimerazno-verižne reakcije (PCR: polimerase chain reaction) in barvnih tehnik živih/mrtvih celic, kar bo vsekakor omogočilo lažjo določitev števila živih/preživelih celic [138, 139].

## **VARNOST UPORABE PROBIOTIKOV**

Vsi mikroorganizmi v znanih probiotičnih izdelkih naj bi bili varni za uporabo pri splošno zdravi populaciji. Od leta 2002 dalje vodi Mednarodna mlekarska zveza (IDF: International Dairy Federation) v sodelovanju z Evropskim združenjem za prehrano in krmo (EFFCA: European Food & Feed Cultures Association) standardizirani popis mikroorganizmov z dokumentirano zgodovino varne uporabe v hrani [140, 141]. V Evropski uniji je Evropska agencija za varnost hrane (EFSA: European Food Safety Authority) [32] uvedla pristop kvalificirane domneve o varnosti (QPS: Qualified Presumption of Safety), da bi olajšala in poenostavila oceno varnosti mikroorganizmov, ki zahtevajo predprodajno dovoljenje [141]. Omejnjeni pristop sicer ni obvezna zakonska zahteva za

žive mikroorganizme, ki se uporabljajo v živilih. Zanimivo pa je dejstvo, da po vsem svetu obstajajo konceptualne razlike v prikazu ocene varnosti, potrebne za žive mikroorganizme, ki so del prehranske sestave. Ameriška Administracija za hrano in zdravila (FDA: Food and Drug Administration) je predstavila koncept 'Splošno priznano kot varno' (GRAS: Generally Recognized As Safe) za hrano in snovi (vključno z mikroorganizmi), ki so sestavni del v običajnih živilih. FDA sicer individualno klasificira probiotike, vendar večino teh po pridobitvi GRAS statusa uveljavi kot varne za prehransko uporabo [33, 142].

Številni probiotični sevi izvirajo iz bakterijskih vrst z dolgo zgodovino varne uporabe v živilih ali iz mikroorganizmov, ki kolonizirajo zdrava prebavila. Zaradi teh razlogov je malo verjetno, da bi običajni probiotični sevi iz rodu *Lactobacillus* (vrste *acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *gasseri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *rhamnosus* in *salivarius*) ter rodu *Bifidobacterium* (vrste *adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *breve* in *longum*) lahko povzročili hujšo škodo. Namreč, tako *in vitro*, kot *in vivo* klinične raziskave so pokazale varnost probiotikov za uporabo v prehrani ljudi in živali [143–145]. Najpogostejša neželena učinka uporabe probiotikov sta predvsem napihnjenost in povečana tvorba plinov. V zelo redkih primerih, predvsem pri posameznikih, ki so bili hudo bolni ali imunsko oslabljeni, so uporabo probiotikov povezovali z bakteriemijo (bakterije v krvi) [146], fungemijo (glive v krvi) [147] ali okužbami, ki povzročajo bolezni hujšega poteka. Nekatere študije sicer niso potrdile dejstva, da je za pojav okužbe bil kriv ravno določen uporabljeni probiotični sev. V nekaterih primerih pa je bilo potrjeno, da je uporabljeni probiotični sev v študiji bil oportunistične narave. Taka ugotovitev je izrednega pomena, saj so sevi bakterijskih vrst, ki se uporabljajo kot probiotiki, lahko tudi normalni prebivalci bolnikove mikrobiote [34, 148–151].

## POVZETEK IN ZAKLJUČEK

Pregledni članek obravnava pomembnost črevesne mikrobiote za zdravje ljudi ter vlogo probiotikov kot orodja za ohranjanje oziroma obnovo črevesnega ravnovesja. Poudarjena je sposobnost probiotikov, da vplivajo na različne fiziološke funkcije in bolezni – od gastrointestinalnih motenj, okužb s *Helicobacter pylori*, vnetih črevesnih bolezni, do kožnih bolezni, presnovnih motenj in celo psiholoških stanj. Predstavljeni so različni mikrobiološki sevi z dokazanimi koristnimi učinki, načini njihove uporabe in varnostni vidiki. Članek izpostavi tudi razvoj novih generacij probiotikov ter potencial paraprotiotikov in postbiotikov. Probiotiki se uveljavljajo kot pomembna dopolnilna terapija, vendar njihova uporaba zahteva preiščeno izbiro sevov in razumevanje kliničnega konteksta.

Vloga probiotikov presega zgolj podporo prebavnemu zdravju – znanstveni dokazi potrjujejo njihov vpliv na širok spekter fizioloških funkcij in bolezni. Njihov učinek je odvisen od sevno-specifičnih lastnosti, načina vnosa, trajanja uporabe ter zdravstvenega stanja posameznika. Njihova uporaba v klinični praksi kaže potencial pri preprečevanju in zdravljenju številnih bolezni, kot tudi pri splošnem izboljšanju kakovosti življenja. Ob tem pa ostaja izziv standardizacija izdelkov, zagotavljanje varnosti in nadaljnje raziskave o učinkovitosti posameznih sevov. Probiotiki predstavljajo pomembno področje prihodnjega razvoja personalizirane in preventivne medicine.

## REFERENCE

- 1 Aggarwal N, Kitano S, Puaah GRY, et al. Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. *Chem Rev.* 2022; 123: 31. doi: 10.1021/ACS.CHEMREV.2C00431.
- 2 Ratiner K, Ciocan D, Abdeen SK, et al. Utilization of the microbiome in personalized medicine. *Nat Rev Microbiol.* 2024; 22: 291-308. doi: 10.1038/S41579-023-00998-9
- 3 Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS.* 2022; 130: 690-705. doi: 10.1111/APM.13225.
- 4 Lee JY, Bays DJ, Savage HP, et al. The human gut microbiome in health and disease: time for a new chapter? *Infect Immun.* 2024; 92. doi: 10.1128/IAI.00302-24.
- 5 Pedroza Matute S, Iyavoo S. Exploring the gut microbiota: lifestyle choices, disease associations, and personal genomics. *Front Nutr.* 2023; 10. doi: 10.3389/FNUT.2023.1225120.
- 6 Van Hul M, -Cani PD, Petitfils C, et al. What defines a healthy gut microbiome? *Gut.* 2024; 73: 1893908. doi: 10.1136/GUTJNL-2024-333378.
- 7 Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76: 473-93. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4.
- 8 Acevedo-Román A, Pagán-Zayas N, Velázquez-Rivera LI, et al. Insights into Gut Dysbiosis: Inflammatory Diseases, Obesity, and Restoration Approaches. *Int J Mol Sci.* 2024; 25. doi: 10.3390/IJMS25179715.
- 9 Vernon JJ. Modulation of the Human Microbiome: Probiotics, Prebiotics, and Microbial Transplants. *Adv Exp Med Biol.* 2025; 1472: 277-94. doi: 10.1007/978-3-031-79146-8\_17.
- 10 Alessandri G, Rizzo SM, Ossiprandi MC, et al. Creating an atlas to visualize the biodiversity of the mammalian gut microbiota. *Curr Opin Biotechnol.* 2022; 73: 28-33. doi: 10.1016/j.copbio.2021.06.028.
- 11 Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014; 38: 996-1047. doi: 10.1111/1574-6976.12075.
- 12 Fujisaka S, Watanabe Y, Tobe K. The gut microbiome: a core regulator of metabolism. *J Endocrinol.* 2023; 256. doi: 10.1530/JOE-22-0111.
- 13 Dapa T, Xavier KB. Effect of diet on the evolution of gut commensal bacteria. *Gut Microbes.* 2024; 16. doi: 10.1080/19490976.2024.2369337.
- 14 Rondinella D, Raoul PC, Valeriani E, et al. The Detrimental Impact of Ultra-Processed Foods on the Human Gut Microbiome and Gut Barrier. *Nutr.* 2025; 17. doi: 10.3390/NU17050859.
- 15 Chandrasekaran P, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Effects of Probiotics on Gut Microbiota: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2024; 25. doi: 10.3390/IJMS25116022.
- 16 de Melo Pereira G V., de Carvalho Neto DP, Maske BL, et al. An updated review on bacterial community composition of traditional fermented milk products: what next-generation sequencing has revealed so far? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022; 62: 1870-89. doi: 10.1080/10408398.2020.1848787.
- 17 Brown AC, Valiere A. Probiotics and medical nutrition therapy. *Nutr Clin Care.* 2004; 7: 56-68.
- 18 World of Gastroenterology, Organisation. Probiotics and Prebiotics, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2017. <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> (accessed 23 May 2019).
- 19 FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London Ontario, Canada. April 30 May 1 2002. [http://www.who.int/food-safety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf?ua=1](http://www.who.int/food-safety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf?ua=1) (accessed 23 July 2025).
- 20 Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016; 30: 17-25. doi: 10.1016/j.bpg.2015.12.001.
- 21 Monteiro SS, Schnorr CE, Pasquali MA de B. Paraprobiotics and Postbiotics—Current State of Scientific Research and Future Trends toward the Development of Functional Foods. *Foods.* 2023; 12. doi: 10.3390/FOODS12122394.
- 22 Mehta JP, Ayakar S, Singhal RS. The potential of paraprobiotics and postbiotics to modulate the immune system: A Review. *Microbiol Res.* 2023; 275. doi: 10.1016/j.micres.2023.127449.
- 23 George Kerry R, Patra JK, Gouda S, et al. Benefaction of probiotics for human health: A review. *J Food Drug Anal.* 2018; 26: 927-39. doi: 10.1016/j.jfda.2018.01.002.
- 24 Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11: 4745-67. doi: 10.3390/ijerph110504745.
- 25 Zommiti M, Feuilleley MGJ, Connil N. Update of probiotics in human world: A nonstop source of benefactions till the end of time. *Microorganisms.* 2020; 8: 1-33. doi: 10.3390/MICROORGANISMS8121907.
- 26 Al-Fakhrany OM, Elekhrawy E. Next-generation probiotics: the upcoming biotherapeutics. *Mol Biol Rep.* 2024; 51. doi: 10.1007/S11033-024-09398-5.
- 27 Zawistowska-Rojek A, Zaręba T, Tyski S. Microbiological Testing of Probiotic Preparations. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19. doi: 10.3390/IJERPH19095701.
- 28 Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017;9. doi: 10.3390/nu9091021.
- 29 Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2020; 70: 2782-858. doi: 10.1099/ijsem.0.004107.
- 30 EFSA. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a generic approach to the safety assessment by EFSA of microorganisms used in food/feed and the production of food/feed additives. *EFSA J.* 2005; 226:1-12.
- 31 de Simone C. The Unregulated Probiotic Market. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17: 809-17. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.018.
- 32 EFSA Panel B. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 9: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2018. *EFSA J.* <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2019.5555> (accessed 23 May 2019).
- 33 FDA. New Dietary Ingredients (NDI) Notification Process. 2016. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/draft-guidance-industry-new-dietary-ingredient-notifications-and-related-issues>.
- 34 Suez J, Zmora N, Segal E, et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med.* 2019; 25: 716-29. doi: 10.1038/s41591-019-0439-x.
- 35 Lee YK. Selection and Maintenance of Probiotic Microorganisms. *Handbook of Probiotics and Prebiotics.* Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. :177-87.
- 36 Azad MAK, Sarker M, Li T, et al. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 9478630. doi: 10.1155/2018/9478630.
- 37 Barnes D, Yeh AM. Bugs and Guts. *Nutr Clin Pract.* 2015; 30: 747-59. doi: 10.1177/0884533615610081.
- 38 Caffarelli C, Cardinale F, Povesi-Dascola C, et al. Use of probiotics in pediatric infectious diseases. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015; 13: 1517-35. doi: 10.1586/14787210.2015.1096775.
- 39 Ahmadi E, Alizadeh-Navaei R, Rezai MS. Efficacy of probiotic use in acute rotavirus diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis. *Casp J Intern Med.* 2015; 6:18795.

- 40 Schellekens H, Torres-Fuentes C, van de Wouw M, et al. Bifidobacterium longum counters the effects of obesity: Partial successful translation from rodent to human. *EBioMedicine*. 2021; 63: 103176. doi: 10.1016/J.EBIOM.2020.103176.
- 41 Depoorter L, Vandenplas Y. Probiotics in pediatrics. A review and practical guide. *Nutrients*. 2021; 13. doi: 10.3390/NU13072176.
- 42 Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician*. 2017; 96: 170-8.
- 43 Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4: CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub5.
- 44 Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E, et al. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on Lactobacillus rhamnosus GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res*. 2018; 128: 63-72. doi: 10.1016/j.phrs.2017.08.001.
- 45 McFarland LV, Ship N, Auclair J, et al. Primary prevention of Clostridium difficile infections with a specific probiotic combining Lactobacillus acidophilus, L. casei, and L. rhamnosus strains: assessing the evidence. *J Hosp Infect*. 2018; 99: 443-52. doi: 10.1016/j.jhin.2018.04.017.
- 46 Rau S, Gregg A, Yaceczko S, et al. Prebiotics and Probiotics for Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*. 2024; 16. doi: 10.3390/NU16060778.
- 47 McFarland L V., Goh S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2019; 27: 11-9. doi: 10.1016/j.tmaid.2018.09.007.
- 48 Qureshi N, Li P, Gu Q. Probiotic therapy in Helicobacter pylori infection: a potential strategy against a serious pathogen? *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019; 103: 1573-88. doi: 10.1007/s00253-018-09580-3.
- 49 Bruno G, Rocco G, Zaccari P, et al. Helicobacter pylori Infection and Gastric Dysbiosis: Can Probiotics Administration Be Useful to Treat This Condition? *Can J Infect Dis Med Microbiol = J Can des Mal Infect la Microbiol medicale*. 2018; 2018: 6237239. doi: 10.1155/2018/6237239.
- 50 Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. Helicobacter pylori treatment: antibiotics or probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018; 102: 1-7. doi: 10.1007/s00253-017-8535-7.
- 51 Fang H-R, Zhang G-Q, Cheng J-Y, et al. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019; 178: 7-16. doi: 10.1007/s00431-018-3282-z.
- 52 Losurdo G, Cubisino R, Barone M, et al. Probiotic monotherapy and Helicobacter pylori eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol*. 2018; 24: 139-49. doi: 10.3748/wjg.v24.i1.139.
- 53 Compare D, Sgamato C, Nardone OM, et al. Probiotics in Gastrointestinal Diseases: All that Glitters Is Not Gold. *Dig Dis*. 2022; 40: 123-32. doi: 10.1159/000516023.
- 54 Song H-Y, Zhou L, Liu D, et al. What Roles Do Probiotics Play in the Eradication of Helicobacter pylori ? Current Knowledge and Ongoing Research. *Gastroenterol Res Pract*. 2018; 2018: 1-9. doi: 10.1155/2018/9379480.
- 55 Compare D, Sgamato C, Nardone OM, et al. Probiotics in Gastrointestinal Diseases: All that Glitters Is Not Gold. *Dig Dis*. 2022; 40: 123-32. doi: 10.1159/000516023.
- 56 Dargahi N, Johnson J, Donkor O, et al. Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? *Maturitas*. 2019; 119: 25-38. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.11.002.
- 57 Basso PJ, Câmara NOS, Sales-Campos H. Microbial-Based Therapies in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease – An Overview of Human Studies. *Front Pharmacol*. 2019; 9: 1571. doi: 10.3389/fphar.2018.01571.
- 58 Alagón Fernández del Campo P, De Orta Pando A, Straface JI, et al. The Use of Probiotic Therapy to Modulate the Gut Microbiota and Dendritic Cell Responses in Inflammatory Bowel Diseases. *Med Sci*. 2019; 7: 33. doi: 10.3390/medsci7020033.
- 59 Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol*. 2018; 233: 2091-103. doi: 10.1002/jcp.25911.
- 60 Coqueiro AY, Raizel R, Bonvini A, et al. Probiotics for inflammatory bowel diseases: a promising adjuvant treatment. *Int J Food Sci Nutr*. 2019; 70: 20-9. doi: 10.1080/09637486.2018.1477123.
- 61 Jia K, Tong X, Wang R, et al. The clinical effects of probiotics for inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e13792. doi: 10.1097/MD.00000000000013792.
- 62 Guandalini S, Sansotta N. Probiotics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2019; 1125: 101-7. doi: 10.1007/5584\_2018\_319.
- 63 Ooi SL, Correa D, Pak SC. Probiotics, prebiotics, and low FODMAP diet for irritable bowel syndrome – What is the current evidence? *Complement Ther Med*. 2019; 43: 73-80. doi: 10.1016/j.ctim.2019.01.010.
- 64 Principi N, Cozzali R, Farinelli E, et al. Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. *J Infect*. 2018; 76: 111-20. doi: 10.1016/j.jinf.2017.12.013.
- 65 Barbara G, Cremon C, Azpiroz F. Probiotics in irritable bowel syndrome: Where are we? *Neurogastroenterol Motil*. 2018; 30: e13513. doi: 10.1111/nmo.13513.
- 66 Goodoory VC, Ford AC. Antibiotics and Probiotics for Irritable Bowel Syndrome. *Drugs*. 2023; 83: 687-99. doi: 10.1007/S40265-023-01871-Y.
- 67 Pecora F, Persico F, Gismondi P, et al. Gut Microbiota in Celiac Disease: Is There Any Role for Probiotics? *Front Immunol*. 2020; 11: 957. doi: 10.3389/FIMMU.2020.00957.
- 68 Zoghi S, Abbasi A, Heravi FS, et al. The gut microbiota and celiac disease: Pathophysiology, current perspective and new therapeutic approaches. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024; 64: 2176-96. doi: 10.1080/10408398.2022.2121262.
- 69 Szilagy A, Ishayek N. Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. *Nutrients*. 2018; 10: 1994. doi: 10.3390/nu10121994.
- 70 Yu Y, Dunaway S, Champer J, et al. Changing our microbiome: Probiotics in dermatology. *Br J Dermatol*. 2019; bjd.18088. doi: 10.1111/bjd.18088.
- 71 Kiouisi D, Karapetsas A, Karolidou K, et al. Probiotics in Extraintestinal Diseases: Current Trends and New Directions. *Nutrients*. 2019; 11: 788. doi: 10.3390/nu11040788.
- 72 Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. Nutritional and Microbial Strategies for Treating Acne, Alopecia, and Atopic Dermatitis. *Nutr*. 2024; 16. doi: 10.3390/NU16203559.
- 73 Mottin VHM, Suyenaga ES. An approach on the potential use of probiotics in the treatment of skin conditions: acne and atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2018; 57: 1425-32. doi: 10.1111/ijd.13972.
- 74 Marcinkowska M, Zagórska A, Fajkis N, et al. A Review of Probiotic Supplementation and Feasibility of Topical Application for the Treatment of Pediatric Atopic Dermatitis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018; 19: 827-38. doi: 10.2174/1389201019666181008113149.
- 75 Oliveira LS de, Wendt GW, Crestani APJ, et al. The use of probiotics and prebiotics can enable the ingestion of dairy products by lactose intolerant individuals. *Clin Nutr*. 2022; 41: 2644-50. doi: 10.1016/j.clnu.2022.10.003.
- 76 Miglioranza Scavuzzi B, Miglioranza LH da S, Henrique FC, et al. The role of probiotics on each component of the metabolic syndrome and other cardiovascular risks. *Expert Opin Ther Targets*. 2015; 19: 1127-38. doi: 10.1517/14728222.2015.1028361.

- 77 Thushara RM, Gangadaran S, Solati Z, et al. Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies. *Food Funct.* 2016; 7: 632-42. doi: 10.1039/c5fo01190f.
- 78 Hendijani F, Akbari V. Probiotic supplementation for management of cardiovascular risk factors in adults with type II diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2018; 37. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.015.
- 79 He J, Zhang F, Han Y. Effect of probiotics on lipid profiles and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of RCTs. *Med. (United States).* 2017; 96.
- 80 Dosh L, Ghazi M, Haddad K, et al. Probiotics, gut microbiome, and cardiovascular diseases: An update. *Transpl Immunol.* 2024; 83. doi: 10.1016/j.trim.2024.102000.
- 81 Le Barz M, Anhê FF, Varin T V., et al. Probiotics as Complementary Treatment for Metabolic Disorders. *Diabetes Metab J.* 2015; 39: 291. doi: 10.4093/dmj.2015.39.4.291.
- 82 Arora T, Singh S, Sharma RK. Probiotics: Interaction with gut microbiome and antiobesity potential. *Nutrition.* 2013; 29: 591-6. doi: 10.1016/j.nut.2012.07.017.
- 83 Brusaferrro A, Cozzali R, Orabona C, et al. Is It Time to Use Probiotics to Prevent or Treat Obesity? *Nutrients.* 2018; 10: 1613. doi: 10.3390/nu10111613.
- 84 Gomes AC, Bueno AA, de Souza RGM, et al. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutr J.* 2014; 13: 60. doi: 10.1186/1475-2891-13-60.
- 85 Guazzelli Marques C, de Piano Ganen A, Zaccaro de Barros A, et al. Weight loss probiotic supplementation effect in overweight and obesity subjects: A review. *Clin Nutr.* 2019; 0. doi: 10.1016/j.clnu.2019.03.034.
- 86 Cerdó T, García-Santos J, G. Bermúdez M, et al. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients.* 2019; 11: 635. doi: 10.3390/nu11030635.
- 87 Wang Z-B, Xin S-S, Ding L-N, et al. The Potential Role of Probiotics in Controlling Overweight/Obesity and Associated Metabolic Parameters in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-Based Complement Altern Med.* 2019; 2019: 1-14. doi: 10.1155/2019/3862971.
- 88 Cani PD, Van Hul M. Novel opportunities for next-generation probiotics targeting metabolic syndrome. *Curr Opin Biotechnol.* 2015; 32: 21-7. doi: 10.1016/j.copbio.2014.10.006.
- 89 E H. Probiotics and prebiotics, targeting obesity with functional foods. *Bratisl Lek Listy.* 2021; 122: 647-52. doi: 10.4149/BLL\_2021\_104.
- 90 Schütz F, Figueiredo-Braga M, Barata P, et al. Obesity and gut microbiome: review of potential role of probiotics. *Porto Biomed J.* 2021; 6: e111. doi: 10.1097/J.PBJ.0000000000000111.
- 91 Li C, Li X, Han H, et al. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e4088. doi: 10.1097/MD.00000000000004088.
- 92 Panwar H, Rashmi HM, Batish VK, et al. Probiotics as potential biotherapeutics in the management of type 2 diabetes - prospects and perspectives. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013; 29: 103-12. doi: 10.1002/dmrr.2376.
- 93 Hampe CS, Roth CL. Probiotic strains and mechanistic insights for the treatment of type 2 diabetes. 2017; 58: 207-227. doi: 10.1007/s12020-017-1433-z.
- 94 Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (B Aires).* 2016; 52: 28-34. doi: 10.1016/j.medic.2015.11.008.
- 95 Samah S, Ramasamy K, Lim SM, et al. Probiotics for the management of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 118: 172-82. doi: 10.1016/j.diabres.2016.06.014.
- 96 Bajinka O, Sylvain Dovi K, Simbilyabo L, et al. The predicted mechanisms and evidence of probiotics on type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Arch Physiol Biochem.* 2024; 130: 475-90. doi: 10.1080/13813455.2022.2163260.
- 97 Li X, Xia Y, Song X, et al. Probiotics intervention for type 2 diabetes mellitus therapy: a review from proposed mechanisms to future prospects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* Published Online First: 2024. doi: 10.1080/10408398.2024.2387765.
- 98 Zheng HJ, Guo J, Jia Q, et al. The effect of probiotic and synbiotic supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019; 142: 303-13. doi: 10.1016/j.phrs.2019.02.016.
- 99 Tabrizi R, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, et al. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers among patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol.* 2019; 852: 254-64. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.04.003.
- 100 Kazemi A, Soltani S, Ghorabi S, et al. Effect of probiotic and synbiotic supplementation on inflammatory markers in health and disease status: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr.* Published Online First: 17 April 2019. doi: 10.1016/j.clnu.2019.04.004.
- 101 Aggarwal J, Swami G, Kumar M. Probiotics and their Effects on Metabolic Diseases: An Update. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7: 173-7. doi: 10.7860/JCDR/2012/5004.2701.
- 102 Sharma S, Puri S, Kurpad A V. Potential of Probiotics in Hypercholesterolemia: A Review of In Vitro and In Vivo Findings. *Altern Ther Health Med.* 2018; 24:36-43. doi: 10.4103/0019-557X.195859.
- 103 Kvit K, Kharchenko V. ROLE OF GUT MICROBIOTA IN LIPID METABOLISM. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018; 11: 4. doi: 10.22159/ajper.2018.v11i4.23953.
- 104 Wu Y, Zhang Q, Ren Y, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One.* 2017; 12. doi: 10.1371/journal.pone.0178868.
- 105 Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, et al. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease: Current evidence and perspectives. *Biomolecules.* 2022; 12. doi: 10.3390/BIOM12010056.
- 106 Mijangos-Trejo A, Nuño-Lambarri N, Barbero-Becerra V, et al. Prebiotics and Probiotics: Therapeutic Tools for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24. doi: 10.3390/IJMS241914918.
- 107 Hender R, Zhang Y. Probiotics in the Treatment of Colorectal Cancer. *Medicines.* 2018; 5:101. doi: 10.3390/medicines5030101.
- 108 Dasari S, Kathera C, Janardhan A, et al. Surfacing role of probiotics in cancer prophylaxis and therapy: A systematic review. *Clin Nutr.* 2017; 36: 1465-72. doi: 10.1016/j.clnu.2016.11.017.
- 109 Eslami M, Yousefi B, Kokhaei P, et al. Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer. *J Cell Physiol.* 2019; jcp.28473. doi: 10.1002/jcp.28473
- 110 Drago L. Probiotics and Colon Cancer. *Microorganisms.* 2019; 7: 66. doi: 10.3390/microorganisms7030066.
- 111 Górska A, Przystupski D, Niemczura MJ, et al. Probiotic Bacteria: A Promising Tool in Cancer Prevention and Therapy. *Curr Microbiol.* Published Online First: 4 April 2019. doi: 10.1007/s00284-019-01679-8.
- 112 Bozkurt HS, Quigley EM, Kara B. *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* engineered to produce mycosporin-like amino acids in colorectal cancer prevention. *SAGE Open Med.* 2019; 7: 205031211982578. doi: 10.1177/2050312119825784.
- 113 Deng X, Yang J, Zhang Y, et al. An Update on the Pivotal Roles of Probiotics, Their Components, and Metabolites in Preventing Colon Cancer. *Foods.* 2023; 12. doi: 10.3390/FOODS12193706.

- 114 Vivarelli S, Salemi R, Candido S, et al. Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy. *Cancers (Basel)*. 2019; 11: 38. doi: 10.3390/cancers11010038
- 115 Martin Fuentes A. The role of the microbiome in skin cancer development and treatment. *Curr Opin Oncol*. 2025; 37: 121-5. doi: 10.1097/CCO.0000000000001120.
- 116 Yang X, Da M, Zhang W, et al. Role of *Lactobacillus* in cervical cancer. *Cancer Manag Res*. 2018; 10: 1219-29. doi: 10.2147/CMAR.S165228.
- 117 Almeida CV De, Camargo MR de, Russo E, et al. Role of diet and gut microbiota on colorectal cancer immunomodulation. *World J Gastroenterol*. 2018; 25: 151-62. doi: 10.3748/wjg.v25.i2.151.
- 118 Rahbar Saadat Y, Yari Khosroushahi A, Pourghassem Gargari B. A comprehensive review of anticancer, immunomodulatory and health beneficial effects of the lactic acid bacteria exopolysaccharides. *Carbohydr Polym*. 2019; 217: 79-89. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.04.025.
- 119 Wei H, Chen L, Lian G, et al. Antitumor mechanisms of bifidobacteria. *Oncol Lett*. 2018; 16: 3-8. doi: 10.3892/ol.2018.8692.
- 120 Yousefi B, Eslami M, Ghasemian A, et al. Probiotics importance and their immunomodulatory properties. *J Cell Physiol*. 2019; 234: 8008-18. doi: 10.1002/jcp.27559.
- 121 Liu Y, Alookaran J, Rhoads J. Probiotics in Autoimmune and Inflammatory Disorders. *Nutrients*. 2018; 10: 1537. doi: 10.3390/nu10101537.
- 122 Yahfoufi N, Mallet J, Graham E, et al. Role of probiotics and prebiotics in immunomodulation. *Curr Opin Food Sci*. 2018; 20: 82-91. doi: 10.1016/J.COFS.2018.04.006.
- 123 Hajavi J, Esmaeili S, Varasteh A, et al. The immunomodulatory role of probiotics in allergy therapy. *J Cell Physiol*. 2019; 234: 2386-98. doi: 10.1002/jcp.27263.
- 124 Fiocchi A, Cabana MD, Mennini M. Current Use of Probiotics and Prebiotics in Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10: 2219-42. doi: 10.1016/J.JAIP.2022.06.038.
- 125 Martens K, Pugin B, De Boeck I, et al. Probiotics for the airways: Potential to improve epithelial and immune homeostasis. *Allergy*. 2018; 73: 1954-63. doi: 10.1111/all.13495.
- 126 Buggio L, Somigliana E, Borghi A, et al. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? *BMC Womens Health*. 2019; 19: 25. doi: 10.1186/s12905-019-0723-4.
- 127 Pagar R, Deshkar S, Mahore J, et al. The microbial revolution: Unveiling the benefits of vaginal probiotics and prebiotics. *Microbiol Res*. 2024; 286. doi: 10.1016/j.micres.2024.127787.
- 128 Mei Z, Li D. The role of probiotics in vaginal health. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12. doi: 10.3389/FCIMB.2022.963868.
- 129 Tanner G, Matthews K, Roeder H, et al. Current and future uses of probiotics. *J Am Acad Physician Assist*. 2018; 31: 29-33. doi: 10.1097/01.JAA.0000532117.21250.0f.
- 130 Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019; 102: 13-23. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.03.023.
- 131 Kane L, Kinzel J. The effects of probiotics on mood and emotion. *J Am Acad Physician Assist*. 2018; 31: 1-3. doi: 10.1097/01.JAA.0000532122.07789.f0.
- 132 Bermúdez-Humarán LG, Salinas E, Ortiz GG, et al. From Probiotics to Psychobiotics: Live Beneficial Bacteria Which Act on the Brain-Gut Axis. *Nutrients*. 2019; 11: 890. doi: 10.3390/nu11040890.
- 133 Radford-Smith DE, Anthony DC. Prebiotic and Probiotic Modulation of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Depression. *Nutrients*. 2023; 15. doi: 10.3390/NU15081880.
- 134 Yang Y, Tian J, Yang B. Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life Sci*. 2018; 194: 111-9. doi: 10.1016/j.lfs.2017.12.027.
- 135 Taghizadeh Ghassab F, Shamlou Mahmoudi F, Taheri Tinjani R, et al. Probiotics and the microbiota-gut-brain axis in neurodegeneration: Beneficial effects and mechanistic insights. *Life Sci*. 2024; 350. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122748.
- 136 Jackson SA, Schoeni JL, Vegge C, et al. Improving end-user trust in the quality of commercial probiotic products. *Front Microbiol*. 2019; 10: 739. doi: 10.3389/FMICB.2019.00739/BIBTEX.
- 137 Grumet L, Tromp Y, Stiegelbauer V. The Development of High-Quality Multispecies Probiotic Formulations: From Bench to Market. *Nutrients*. 2020; 12: 1-19. doi: 10.3390/NU12082453.
- 138 Kiefer A, Tang P, Arndt S, et al. Optimization of Viability Treatment Essential for Accurate Droplet Digital PCR Enumeration of Probiotics. *Front Microbiol*. 2020; 11: 1811. doi: 10.3389/FMICB.2020.01811/BIBTEX.
- 139 Hansen SJZ, Tang P, Kiefer A, et al. Droplet Digital PCR Is an Improved Alternative Method for High-Quality Enumeration of Viable Probiotic Strains. *Front Microbiol*. 2020; 10. doi: 10.3389/FMICB.2019.03025.
- 140 Mogensen, G., Salminen, S., O'Brien, J., Ouwehand, A., Holzapfel, W., Shortt, C., Fonden, R., Miller, G.D., Donohue, D., Playne, M., Crittenden, R., Salvadori, B., Zink R. Food microorganisms—Health benefits, safety evaluation and strains with documented history of use in foods & Inventory of microorganisms with a documented history of use in food. *Bull IDF*. 2002; 377: 4-9.
- 141 Bourdichon F, Laulund S, Tenning P. Inventory of microbial species with a rationale: a comparison of the IDF/EFFCA inventory of microbial food cultures with the EFSA Biohazard Panel qualified presumption of safety. *FEMS Microbiol Lett*. 2019; 366: 48. doi: 10.1093/FEMSLE/FNZ048.
- 142 FDA. Generally Recognized as Safe (GRAS) Notification Program. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-food-feeds/generally-recognized-safe-gras-notification-program>.
- 143 Doron S, Snyderman DR. Risk and Safety of Probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: S129-34. doi: 10.1093/cid/civ085.
- 144 Sanders ME, Merenstein D, Merrifield CA, et al. Probiotics for human use. *Nutr Bull*. 2018; 43: 212-25. doi: 10.1111/NBU.12334.
- 145 Ruxton CHS, Kajita C, Rocca P, et al. Microbiota and probiotics: chances and challenges – a symposium report. *Gut Microbiome*. 2023; 4. doi: 10.1017/GMB.2023.4.
- 146 Kullar R, Goldstein EJC, Johnson S, et al. *Lactobacillus Bacteremia and Probiotics: A Review*. *Microorganisms*. 2023; 11. doi: 10.3390/MICROORGANISMS11040896.
- 147 Vinayagamorthy K, Pentapati KC, Prakash H. Epidemiology of *Saccharomyces fungemia*: A systematic review. *Med Mycol*. 2023; 61. doi: 10.1093/MMY/MYAD014.
- 148 Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 775-80. doi: 10.1086/368080.
- 149 Didari T, Solki S, Mozaffari S, et al. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13: 227-39. doi: 10.1517/14740338.2014.872627.
- 150 Pace F, Macchini F, Massimo Castagna V. Safety of probiotics in humans: A dark side revealed? *Dig Liver Dis*. 2020; 52: 981-5. doi: 10.1016/J.DLD.2020.04.029.
- 151 Younge N, Patel RM. Probiotics and the Risk of Infection. *Clin Perinatol*. 2025; 52: 87-100. doi: 10.1016/j.cdp.2024.10.006.