وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية التربية للبنات
قسم علوم حياة

فعالية بكتيريا العصيات اللبنية الحمضيه في معالجة بعض الاصابات الجرثومية

بحث تخرج مقدم من قبل الطالبات

رحمه عبد الرحمن
براء خليل
فاطمه وعد الله

الى مجلس قسم علوم حياة /كلية التربية للبنات
وهو جزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس في علوم حياة

بإشراف الدكتوره : بيداء غانم محمد

1443 هـ

2022 م

بسم الله الرحمن الرحيم

« يَرفَـعُ الله الـذينَ آمَنـوا مِـنكُم والـذينَ أوتـوا الِعلـمَ درجات والله بما تعملون خبير »

صدق الله العظيم

سورة المجادلة الاية (11)

الشكر والتقدير

«بسم الله الرحمن الرحيم »

(ومن يشكر لله فإنما يشكر لنفسه) لقمان 12

أحمد الله تعالى حمداً كثيراً طيباً مباركاً ملئ السماواتِ والارض على ما أكرمني به من اتمام هذه الدراسة والذي الهمنا الصحة والعافية والعزيمة

أتوجه بجزيل الشكر وعظيم الامتنان الى كل من

الدكتورة الفاضلة (بيداء غانم) التي تفضلت بالاشراف

على هذا البحث حيث قدمت لنا كل النصح والارشاد

طيلة فترة الاعداد فلها مني جزيل الشكر

اتقدم بالشكر الى اعضاء لجنه المناقشة الكرام

حفظهم الله لتفضلهم بقبول هذه المناقشة

دون نسيان مديرتي و اساتذتي في دراستي الثانوية

الاهداء

الى من أضاء أول قنديل في حياتي الى من حصد الاشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم الى من حماني من عواصف الاقدار وصاغ لي من الايام سلالم للعلى لارتقي بها «أبي الغالي»

الى من اخص الله الجنة تحت اقدامها الى تلك الشامخه التي رأتني بقلبها قبل عينيها الى التي أزالت عن دربي الفشل الى من ساندتني عند ضعفي وسقتني الحب ورسمت لي المستقبل بخطوط حنانها

«أمي الحنونه »

إلى نجومي المتلألئة ومصدر سعادتي وسندي في الحياة «اخواني »

الى من شاركتني الحياة بحلوها ومرها و وقفت معي وشجعتني

«أختواتي »

الى زينة حياتي وبهجتها الى من ملأت عالمي بالابتسامات

«إبنتي _إبني»

الى اروع من جسد الحب بكل معانيه .. فكان السند والعطاء.. قدم لي الكثير في صور من صبر وامل ومحبة ... لن اقول شكرا بل سأعيش الشكر معك دائما «زوجي »

الى من يتجدد بهم العطاء والامل الي الذين تضل صورهم واصواتهم من اجمل اللحظات «صديقاتي»

الى من علمونا حروفاً من ذهب وكلمات من درر

« أساتذتي الافاضل »

رحمة ،براء ،فاطمه

1- المقدمة

أدى نمط الحياة العصرية السريعة والمتوترة للفرد وزيادة الاجهاد والغذاء غير الصحي الى تزايد الامراض في جميع انحاء العالم وبنفس الوقت زادت الرغبة بالاهتمام بالصحة ورفع المستوى الصحي وزاد الوعي بالاثار الجانبية السلبية للعلاج بالمضادات الحيوية واصبح الناس يفضلون الاساليب الوقائية بدلا من العلاجية في مواجهة الامراض وادركوا العلاقة الوثيقة بين الصحة والغذاء وهذا كله قاد الى ازدياد الابحاث والتحسينات في مجال الاغذية الوظيفية استقطبت الاغذية الوظيفية وبخاصة البروبيوتيك اهتماما كبيرا وذلك لما تتميز به من الفوائد المثبتة خلال الزمن حيث اثبتت البروبيوتيك فعاليتها العلاجية في رفع مقاومة الجسم ضد الامراض ومعالجة الاسهالات الحادة وامراض التهاب الامعاء واضطرابات القولون والامساك وتخفيض مستوى الكوليسترول ، وفي بعض الحالات فان المعالجة بهذه البكتيريا كان فعالا في الوقاية من الحساسية وبعض اشكال السرطان والتخفيف من النفور اللاكتوزي (الاكشر ،2018)

اكتسب اسلوب العلاج بالبروبيوتيك شعبيه كبيره في جميع انحاء العالم حيث بلغت مبيعات السوق العالمي للبروبيوتيك سواء اغذية او مدعمات 14.9 بليون دولار عام 2007 و16 بليون دولار عام 2008 و 19.6 بليون دولار عام 2013 ووفقًا لإحصائيات 2019، يصل حجم سوق البروبيوتك في العالم إلى 48,88 مليار دولار، ومن المتوقع أن يصل هذا الرقم إلى 94,48 مليار دولار بحلول عام2017 (Nagpal etal.,2012)

تعرف البروبيوتيك بأنها عباره عن كائنات حية دقيقه تعطي عند تناولها بكميات مناسبة فوائد صحية للمستهلك ولتعطي فوائدها الصحية لابد ان تتواجد بصورة حية وباعداد كبيرة بحيث لايقل عددها في الغذاء عند استهلاكها عن 10^6خلية /غم واذ يستهلك الغذاء المحتوي عليها ، بشكل يومي بمعدل100 غم وتشمل البروبيوتيك الاجناس التالية Lactobacillus , Lactococcus , Enterococcus , Leuconstoc , pediococcus , Bifidobacterium , streptococcus , saccharomyces

تعد كلا من Lactobacillus و Bifidobacterium الاكثر شيوعا في اغذية البروبيوتيك حيث تحوي

90% من اغذية البروبيوتيك على هذين الجنسين وذلك بسبب تاريخهم الطويل والآمن في الاغذية (FAO/WHO, 2002) وقد تم استخدام البروبيوتيك في الأصل لتحسين صحة كل من الحيوانات والإنسان من خلال تعديل الجراثيم المعوية. في الوقت الحالي ، تتوفر العديد من سلالات Lactobacilli و Bifidobacteria جيدة التوصيف للاستخدام البشري لتقليل مخاطر الإصابة بعدوى الجهاز الهضمي وتحسين صحة الأمعاء عن طريق تنظيم الجراثيم ، وتحفيز وتطوير جهاز المناعة ، تقليل أعراض عدم تحمل اللاكتوز ، وتقليل مخاطر الإصابة ببعض الأمراض الأخرى مثل التهابات المجاري البولية ,مضادات للاكسدة تقليل الاصابة بالامراض السرطانية والتهابات الفم والاسنان (Turnbaugh et al., 2006).

تعتبر المنتجات اللبنية المتخمرة افضل مصدر للبروبيوتيك فقد اضيفت انواع مختلفة من بكتيريا البروبيوتيك الى العديد من الاغذية مثل منتجات الالبان المتخمرة ، وبودرة الحليب ، والمثلجات اللبنية

(Tabasco etal.,2007) ولكن نظرا لمعاناة 70 % من سكان العالم في الوقت الحالي من عدم تحمل اللاكتوز اضافة الى الاشخاص الذين يعانون من الحساسية للمنتجات اللبنية وامراض الكوليسترول كل هذه الاسباب ادت للحد من استخدام المنتجات اللبنية والبحث عن ركائز بديلة لانتاج اغذية وظيفية غير لبنية مثل الفواكه والخضراوات والحبوب وفول الصويا (Luckow etal.,2006) وقد اكدت دراسات اخرى أن بعض البكتيريا النافعة فعالة بمفردها وبعضها الآخر يحتاج إلى كائنات مساعدة فيما يُعرف بالتحالفات(consortia) بالاضافة الى إجراء دراسات عن الجينات في هذه البكتريا وربما تعديلها وراثيًا لإزالة أي أثر ضار يمكن أن تتسبب فيه قبل استخدامها (Nagpal etal.,2012) .

وقد جاء هدف هذا البحث لدراسة البروبايوتيك ومعرفة الانواع البكتيرية التي يمكن اضافتها للمواد الغذائية لدعم البكتريا المفيدة في الجسم ودراسة فوائد البروبايوتك والحالات المرضية التي من الممكن علاجها باستخام البروبايوتك .

2-استعراض المراجع

2-1 الاغذية الوظيفية

تعرف الاغذية التقليدية المعتادة بأنها أغذية تلبي الاحتياجات اليومية للمستهلك من المكونات الغذائية الضرورية (كربوهيدرات، بروتينات، دهون، فيتامينات)، وتتميز بارتفاع نسبة السكر فيها والملح والاحماض الدهنية المشبعة وانخفاض نسبة الالياف والفيتامينات والاملا المعدنية، وقد تسبب بعض هذه الاغذية كثيرا من الامراض للمستهلك (Granato etal.,2010) وقد ادى الى أدى تدهور الصحة العامة للمستهلكين بسبب استهلاك هذه الاغذية غير الصحية، ونمط الحياة الحالي، وعدم ممارسة الرياضة، إلى زيادة الوعي للعلاقة بين الصحة والغذاء(Corbo etal.,2014) مما قاد إلى تطوير منتجات غذائية جديدة تحوي تحوي مواد فعالة بيولوجيا سميت بالاغذية الوظيفية(Roberfroid,2002).

ابتكر مصطلح الاغذية الوظيفية للمرة الاولى في اليابان في سنة 1980 لوصف أغذية تحتوي على مدعمات تضاف لتعطي فوائد صحية، بالاضافة للقيمة الغذائية الاصلية لتلك الاغذية والتي سميت Using FUCHO،Healthy Specified for Food وبدأ الاهتمام بهذه الاغذية في أوروبا عام 1990 عندما انشئت لجنة لوضع الاسس العلمية لتصنيع الاغذية (Corbo etal.,2014) والتي تعرف بأنها أغذية ذات تأثيرات مفيدة لصحة المستهلك بالاضافة لقيمتها الغذائية ويعتبر الغذاء وظيفي إذا كان ذو تأثير مفيد على واحدة أو أكثر من وظائف الجسم اذ يحسن من الصحة العامة ويقلل من مخاطر الاصابة بامراض مثل الضغط والقلب والسرطان ويطلق على الاغذية الوظيفية أحيانا بعض المصطلحات مثل المغذيات والاغذية الطبية، و تشمل (Jankovic etal.,2010) Probiotic: Synbiotic – Prebiotics).

2-2 البروبيوتيك

نشا مفهوم البروبيوتيك بفرضية قدمها العالم الروسي ميتشيكوف Metchnikoff عام 1910والذي اقتر بان صحة وطول عمر الفلاحين البلغار ناتج عن استهلاكهم الكبير لمنتجات الحليب المتخمرة الحاوية على عصيات الحليب والتي تؤثر ايجابيا في مستعمرات الفلورا المعوية وتقلل من التاثيرات السامة للميكروبات (بمعنى انها تحافظ على توازن الفلورا المعوية ، وتقلل الى اقصى حد من التخمرات التعفنيه غير المرغوبه) (Rasic,2003) ,استخدمت البروبيوتيك لاول مرة سنه1965 من قبل Lil stillel حيث وصفت بانها مركبات او مواد تنتج بواسطه البكتيريا التي تحفز نمو الميكروبات الاخرى (Gilliland and Walker , 1990).

وهناك تعريفات كثيرة اخرى للبروبيووتيك فقد عرفها (Parker,1974) بانها احياء دقيقة ومواد تساهم بتوازن الفلورا الطبيعية في القناة الهضمية.

اما (Fuller,1989) فقد عرفها بانها ميكروبات حية مدعمة للغذاء تعزز صحة المستهلكين عن طريق تحسين التوازن بين فلورا القناة الهضمية ،

وهناك تعريف مشابه قدمه (Havenaar and Husini,1991) حيث عرفها بانها عبارة عن مزرعة وحيدة او مختلطة من البكتيريا الحية تؤدي الى فائدة بالصحة بواسطة تحسين الميكروفلورا الطبيعية في القناة الهضمية وحديثا عرفت بواسطه (FAO/WHO ,2001)بانها عباره عن كائنات حية دقيقة (تشمل بشكل اساسي بكتيريا وبشكل ثانوي خمائر) تعطي عند تناولها بكميات مناسبه فوائد صحية للمستهلك ، ولتعطي فوائدها الصحية لابد ان تتواجد بصوره حية ، وباعداد كبيره بحيث لايقل عددها في الغذاء عند استهلاكه عن 10^6 خليه /غم وان يستهلك الغذاء المحتوي عليها بشكل يومي بمعدل 100 غم (Perricone et al.2014).

2-3 فوائد البروبيوتيك

اثبتت البروبيوتيك فعاليتها العلاجية في الحالات التاليه

1.منـع حـالات الاسـهال :» يعد الاسـهال مـن اهـم الاسـباب التـي تـؤدي الـى وفـاة الاطفال الرضـع في العالم والذي يكون سببه فيروس الروتا Rotaviral diarrhea وقد اثبتت عدة سـلالات من بكتيريـا البروبيوتيـك فعاليتهـا فـي عـلاج الاسـهال فكـان لسـلالات Lactobacillus و Bifidobacterium و Lb.reuterii تـاثير فعـال في تقصير حدة وفترة اسهال الروتا (Fuller et al,2008)

2.تحفيزجهاز المناعة:» تعزز البروبيوتيك المناعه الفطرية والمكتسبة في جسم الانسان ، بواسـطة زيـادة نشـاط الخلايـا القاتلـة الطبيعيـة الموجـودة فـي الجسـم مثـل خلايـا الـدم

البيضاء التي تلتهم الجراثيم ، وزيادة مستويات الكلوبين المناعي ، حيث اثبتت الدراسات ان سلالات *Lb.rhamnosus* و*Bifidobacterium lactis* كانت لها خصائص في تعزيز المناعه الطبيعية للبشر (Fuller.et.al,2008)

3.امراض التهابات الامعاء :» تمتلك البروبيوتيك خصائص علاجية للمرضى الذين يعانون من امراض التهابات الامعاء ، حيث اثبتت دراسة طبية فاعلية البروبيوتيك ضد مرض التهاب الامعاء والقولون (Fooks and Gibson,2002)

4.عدم تحمل اللاكتوز :» يعاني الكثير من الاشخاص من عدم تحمل سكر اللاكتوز ، بسبب انخفاض مستوى انزيم galactosidase لديهم ، فتحدث لديهم اعراض مختلفة عند استهلاك الحليب او المنتجات الحاوية على اللاكتوز مثل انتفاخ والآم وتشنجات في البطن واسهالات يفيد البروبيوتيك بشكل ايجابي عند الاشخاص الذين يعانون من عدم تحمل اللاكتوز ، وتفسر فائدته بألليتين . **الاليه الاولى** : ان اضافة البروبيوتيك الى الاغذية الحاوية على اللاكتوز تخفض تركيزه بسبب ارتفاع نسبة انزيم اللاكتاز في البكتيريا ، اما **الالية الثانية** : تقوم بكتيريا البروبيوتيك بتحرير الانزيم النشط في الامعاء الدقيقة مما يعزز قدرة الجسم على هضم سكر اللاكتوز (Li et al,2012).

5.الحساسية :» بينت الابحاث التي اجراها (Delcenserie.etal,2010)ان البروبيوتيك تستخدم بنجا للحد من الاكزيما الاستشرائية عند الرضع ، وعندما يتم اعطاء Lb.rhamnosus بشكل منتظم للام اثناء فترة الحمل وبعد الولادة مباشرة تذهب هذه البروبيوتيك للرضيع منخفضة احتمال حدوث الاكزيما الاستشرائية

6.السرطان :» اشارت بعض الدراسات ان استهلاك المنتجات اللبنية المتخمرة الحاوية على Lactobacillus او Bifidobacteria قلل من احتمال حدوث سرطان المعي والقولون ، وبينت دراسات اخر ان الاستهلاك اليومي لبكتيريا حامض اللبن قللت من احتمال حدوث سرطان المثانة (Rafter,2004)

7.**التهابات الجهاز التنفسي :»** اثبتت دراسة اجراها (Fersythe,2011) تاثير البروبيوتيك في حماية الجهاز التنفسي من الامراض التنفسية ، وبخاصة الحساسية الناتجة عن مرض الربو ، وتخفيض عدوى الجهاز التنفسي

8.**امساك البطن :»** اظهرت دراسات اجريت حول تاثير بكتيريا Lb.case و B.llongum قدرتها على تخفيف الامساك ، وتحسين حركة الامعاء ، ومنع حالات الامساك المتكرر(Ouwehan etal,2002)

9.**التهابات الجهاز البولي :»** بينت التجارب ان محضرات البروبيوتيك Lactobacilli التي تعطى فمويا ، تكون مصدرا علاجيا يساعد في التحكم بالاتهابات البوليه عند المرأة (Dani et al,2002)

10.**تاثير مضاد لبكتيريا :»** تمكنت عدة سلالات بروبيوتيك من منع نمو بكتيريا *Helicobacter pylori* مختبريا ، وهذه البكتيريا ذات صلة بالتسبب بمرض سرطان المعدة وقرحتها ، وورم الانسجة الليمفاوية(Hamilton_Miller ,2003)

11.**تخفيض مستوى الكوليسترول :ـ** بينت الدراسات قدرة البروبيوتيك Enterococcus faecium و Streptociccus thermophilus في الحليب المتخمر على تخفيض مستوى الكوليسترول الكلي والكوليسترول الضار في الدم عند المرضى الذين يعانون من ارتفاع مستويات الكوليسترول ، وذلك من خلال خفض قدرة الجسم على امتصاص الكوليسترول وانتقاله للدم (pereira and Gibson,2002) .

4-2 صفات البكتيريا المستخدمة كبروبيوتيك

يجب ان تمتلك سلالات البكتيريا المستعملة كبروبيوتيك صفات فيزيولوجية منها :-

1. يفضل ان يكون مصدر بكتيريا البروبيوتيك الانسان (Gilliland and Walker,1990)حيث يعتقد ان البروبيوتيك المعزولة من الانسان سواء من حليب المرضع او من براز الرضع تمتلك فعالية افضل للانسان من تلك المعزولة من الحيوان بسبب وجود تسامح مناعي معها (Osullivan,2011) مع ان بكتيريا (*Bifidobacterum animalis*) المعزولة من الحيوان تستعمل بشكل واسع في منتجات البروبيوتيك كذلك يفضل عند اضافة سلالات البروبيوتيك للغذاء ان يتم اضافة اكثر من سلالة (Klein et al ,1998)

2. ان تكون امنة وخالية من اية خصائص ممرضة وغير مفرزه للسموم وغير مسببه للحساسية وللطفرات الوراثية للخلايا، ويعتقد ان معظم انواع البروبيوتيك المستعملة تمتلك تاريخ طويل آمن (Sullivan etal,2002)

3. ان تكون مقاومة للحموضة ولأملا الصفراء :- تدخل البروبيوتيك الى الجسم عن طريق الفم لذلك لابد ان تكون مقاومة اولا لانزيم الليسوسوم في التجويف الفموي ، ثم تصل الى المعدة علما بان PH المعدة منخفض جدا ويمكث فيها الغذاء حوالي 90 دقيقة ثم الجزء العلوي من الجهاز الهضمي الذي يحتوي على املا الصفراء حيث يقوم الكبد بتصنيع املا الصفراء من الكوليسترول ، لذلك يجب ان تملك البروبيوتيك مقاومة لظروف المعدة حيث (2-3)PH ومقاومة لظروف الجهاز الهضمي العلوي الحاوي على املا الصفراء وعموما بكتيريا حمض اللبن مقاومة اكثر للحموضة من بكتيريا Bifidobacteria (Morgensenet etal,2002)

4. يجب ان تكون قادرة على الالتصاق بالخلايا الطلائية للقناة الهضمية والتكاثر لتشكل مستعمرات على حساب الجراثيم الضارة (Salminen,2001)
5. ان تقاوم ظروف التصنيع والخزن بحيث تكون حيوية ونشطة وباعداد كبيرة في المنتج خلال الخزن وعند الاستهلاك ولاتؤثر سلبا في الصفات الحسية للمنتج .(Heller ,2001)

6.ان يكون لها المقدرة على انتاج مواد مضادة لنمو الميكروبات غير المرغوبة

2-5 انواع المايكروبات المستخدمة في صناعة البروبيوتيك

1_ species lactobacillus وتظم

1. L.fermentum،L.lcases،L.acidophilus, La.lact,L.gasseri
2. L.plantarum،L.johensonil L.paracasai
3. L.rhamnosus،L.salivarius

،L.reuei.L.delbruekii ،L.bulgaricus

2_ Bifidobacterium وتظم

1. Bifidobacterium breve strain yakult،
2. Bifidobacterium breve strain RO7O
3. Bifidobacterium lactis strain Bb12
4. Bifidobacterium longum strain RO23
5. Bifidobacterium bifidum strain RO71
6. Bifidobacterium infantis strain RO33
7. Bifidobacterium longum strain BB536 and

Bifidobacterium longum strain SBT_2928

3_المكورات اللبنية Lactococcus

المكورات اللبنية هي من اللاهوائية الاختيارية

(positive_gram) ايجابية لصبغه كرام(facultative anaerobe)

و هي تصنف ايضا بكتيريا حمض اللاكتيك

(lacticacid bacterua LAB)

المكورات اللبنية التي يتم استخدامها او التي يجري تطويرها لغرض انتاج

المكورات اللبنية التي يتم استخدامها او التي يجري تطويرها لغرض انتاج البروبيوتيك تشمل

1. Lactococcuslactis,Lactococcuslactis(sub species cremoris)
2. Lactococcuslactis,(sub species lactis
3. Lactococcuslactis(sub species lactis
4. Lactococcuslactis (sup species lactis
5. Lactococcuslactis (sub species lactis)
6. Lactococcuslactis (sub species lactis biovar

4. **Streptococcus species ويستخدم جنسين في صناعة البروبيوتيك وهو**

1. S.thermophilus
2. S.salivarus

5. **Enterococcus وتضم**

1. E.facium

6. **Saccaromyces boulardii** وهو عبارة عن نوع من الفطريات النافعة (Saarela etal.,2000)

6-2 الية عمل البروبيوتيك

تقوم البروبيوتيك بحماية جسم المضيف من اضطرابات الجهاز الهضمي بعدة اليات هي

1-هي انتاج مواد كابحة مثل الحموض العضوية وبيروكسيد الهيدروجين والباكتيروسينات والتي تثبط نمو كلا من البكتيريا موجبة وسالبة لصبغه كرام .

2-تتضمن الالتصاق على الخلايا الطلائية للقناة الهضمية فتمنع بذلك البكتريا الممرضة من الالتصاق على السطح الطلائي وبالتالي تمنع الامراض .

3-هي التنافس على المغذيات حيث تمنع البروبيوتيك البكتيريا الممرضة من النمو باستهلاك المواد المغذية التي تحتاجها اما الالية الرابعة:_ تحفيز المناعة النوعية وغير النوعية حيث يعتقد ان خلايا بكتيريا البروبيوتيك تمتلك مكونات خلوية محددة في الجدار الخلوي تعمل بمثابة مواد مساعدة لتزيد الاستجابة المناعية الخلطية) (Çarkir,2003)

المصادر العربية

الاكشر,بيان, أمثلة ظروف انتاج عصير مدعم بالبروبايوتك وتقييم ثباتيته اثناء التخزين المبرد .اطروحة دكتوراه ,جامعة دمشق ,كلية الهندسة الزراعية ,قسم علوم الاغذية.

المصادر الاجنبية

2- Nagpal, R., Kumar, A., Kumar, M., Behare, P. V., Jain, S., & Yadav, H. (2012). Probiotics, their health benefits and applications for developing healthier foods: a review. FEMS microbiology letters, 334(1), 1–15.

3- FAO/WHO (2002) Guidelines for the evaluation of probioticsin foods. Food and Agriculture Organization of the UnitedNations and World Health Organization ExpertConsultation Report. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health OrganizationWorking Group Report (online).

4- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER& Gordon JI (2006) An obesity-associated gut microbiomewith increased capacity for energy harvest. Nature,444:1027–103.

5- Tabasco, R., Janer, C. P., Pelaez, C. and Requena, T. 2007. Selective enumeration and identification of mixed cultures of Strptococcus thermophilus , lactobacilus bulgaricus , L . acidophilus ,L.Parcasei subsp paracasei and Bifidobacterium lactis in fermented milk. Internatioal Dairy Journal, 17: 1107- 1114 .

6- Luckow, T., Sheehan, V., Fitzgerald, G. and Delahunty, C. 2006. Exposure health information and flavour-masking strategies for improving the sensory quality of probiotic juice. Appetite ,47: 315-323.

7- Granato, D., Branco, F. G., Nazzaro, F., Cruz, A. G. and FFaria, J. A. 2010. Functional foods and nondairy probiotic food development: Trends, concepts, and products. Compr. Rev. Food Sci. Food Saf, 9: 292-302.

8- Corbo, M. R., Bevilacqua, A., Petruzzi, L., Casanova, F. P. and M Sinigaglia . 2014. Functional beverages: The emerging side of functional foods commercial trends, research, and health implications. Food Sci. Food Saf Compr. Rev, 13: 1192-1206.
9- Roberfroid, M. B. 2002. Functional food concept and its application to prebiotics. Dig Liver Dis, 43: 5105-5110.
10- Corbo, M. R., Bevilacqua, A., Petruzzi, L., Casanova, F. P. and M Sinigaglia . 2014. Functional beverages: The emerging side of functional Foods commercial trends, research, and health implications. Food Sci. Food Saf Compr. Rev, 13: 1192-1206.
11- Jankovic, I., Sybesma, W., Phothirath, P., Ananta, E. and Mercenier, A. 2010. Application of probiotics in food products-challenges and new approaches. Curr. Opin. Biotechnol, 21: 175-181
12- Rasic, J. L. 2003. Microflora of the intestine probiotics. Caballero, B., Trugo, L. and Finglas, P., Eds. Encyclopedia of Food Science and Nutrition, Oxford Academic Press. 421-426.
13- Gilliland, S.E.and Walker , D.k.1990 factors to consider when selecting culture of lactobacillus acidopilus as adietary adjunct to producta hypocolestero lemic effect in human .journal dairy science, 73:905-911
14- Parker , R.B.1974 . probiotic the other half of the antibiotic story . Animal Nutrition and Health . 29:4-8
15- Fuller , R.1989.probiotics in man and animals .Journal of Applied Bacteriology ,66:365-378
16- Havenaar, R.and Huisini , V.1991. probiotics :a general view .Ln: lactic acid bacteria in health and disease . journal of chemical technology and biotrchnology , 51:562-567
17- Perricone , M.Bevilacqua , A., corbo , M .R . and sinigaylias, M. 2014a . characterization and probiotic traits of yeasts isolated from Altamura sourdough to select promisingmicroorganisms as functional started cultures for cereal-based product. food Microbiol , 38:26-35
18- Fuller, R., perdigon, G. and Rastall, R.A.2008 the health Benefits of probiotics and probiotics , Gut flora, Nutrition, Immunity and Health. Journal of Applied bacteriology, 46-58
19- Fooks, L.J. and Gibson, G.R.2002. probiotics as modulators of the gut flora. British Journal of Nutrition, 88:39-49
20- Li,J., Zhang, W. Wang, C.,Q ., Dai, R. and pei, X. 2012.Lactococcuslactis expressing food-grade galactosidase alleviates lactose in to lerance symptoms in post-weaning Balic mice. Applied Microbioligy and Biotechnology, 104:465-477

21- Rafer, J.2004 . the effects of probiotics on colon cancer development. Nutrition Research Reviews, 17:277-284
22- Forsythe, p.2011. probiotics and lung Diseases. CHEST, 139(4):901-908
23- Ouwehand, A.J.2002. screening of Interstinal Microflora for Effective probiotic Bacteria. J. Agric. Food chem, 49:1-17
24- Dani, C., Biadaioli, R., Bertini, G., Martelli, E. and Rubaltelli, F.F.2002. probiotics feeding in prevention of Urinary Tract infection, Bacterial sepsis and Necrtizing Enterococolitisin preterm Infants. Biology of the Neonate, 82:103-108
25- Hamilton-Miller, J.T.2003. the role. Of probiotics in the treatment and prevntation of Helicobacter pylori infection. International Journal of Agents, 2:2-4
26- pereira, D.I. and Gibson, G.R.2002b. Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serumlipid levels in Humans. Critical Reviewsin Biochemistry and Molecular Biology, 37(4):259-281
27- Osullivan , A. J. ,2001. Screening of Intestinal Microflora for Effective Probiotic Bacteria .J . Agric.food chem,
28- Klein, G., pach, A., Bonaparte, C. and Peuter, G.1998. Taxonomy and Physiology lactic acid bacteria.International Journal of foodMicrobiology, 41:103-125
29- Sullivan, O.L., Ross, R.P. and Hill, C. 2002 potential of bacteriocin – producing lactic acid bacteria for improvement it in food safety and quality . Biochimie, 84:593-604
30- Morgensen, G., salminen, S. O., Brien, J., Ouwehand, A.C., Holzapfel, W.H. and shortt, C. 2002 . Inventory of microorganims with adocumented history of use in food Bull, Int Dairy federation, 377:10-18
31- Salminen, S.2001.Human studies on probiotics :Aspects of scientific documentation scand . internationd Nut,45:8-12
32- Heller, J.k.2001. probiotic bacteria in fermented food product Characteristics and starter organisms. American Journal of chinical Nutrition, 73:3745-3795
33- Saarela , M., Mogensen, G., Fonden, R., Matto, J.& Mattila _Sandholm, T.(2000). Probiotic bacteria : Safety, technological and functional properties. Journal of Biotichnology 84,197-215
34- Çakir, i.2003. Determination of some prebiotic probiotics on Lactobacilli and Bifidobacteria Ankara University Thesis of ph.D.4