

"تأثیر کاربرد کفیرو محصولات پروبیوتیک در کنترل و مدیریت عفونت های ناشی از ویروس" (با تمرکز بر COVID-19)

مهناز خدایی^۱، وحید مفید^۲، الهام مدیری^۲، سپیده رسایی^۳، رزیتا مجتهد زاده^۳، معین حسنعلی زاده^۴، عطیه حبیبی^۳

چکیده

پاندمی کرونا امروزه به معضلی اساسی و مهم در جهان مبدل شده است. این بیماری عفونی توسط ویروس کرونا (COVID-19) ایجاد و منجر به سندرم شدید تنفسی می گردد. بررسی هایی در خصوص اثر ضد ویروسی برخی داروها همچنین ترکیبات غذایی و مکمل ها بر روی کنترل این ویروس تاکنون صورت گرفته است. کفیر، شیر تخمیر شده با اسید ملایم است که در اثر افزودن باکتری های اسید لاکتیک و مخمرها اختصاصی این محصول به شیر تولید می شود. کفیر و محتوای پروبیوتیک آن می تواند باعث بهبود عملکرد سیستم ایمنی و کنترل عفونت ها گردد. از جمله می توان به عفونت های ناشی از زیکا، هپاتیت C، آنفلوانزا و روتاویروس ها اشاره کرد. از جمله مکانیسم های ضد ویروسی کفیر می توان به افزایش تولید ماکروفاژ، فاگوسیتوز، تولید لنفوسیت ها، ایمونوگلوبولین، سلول های T، نوتروفیل ها و همچنین سیتوکین ها (اینترلوکین IL-2 و IL-12، اینترفرون گاما) اشاره کرد. کفیر می تواند با مهار کردن بیان IL1 و IL6 به عنوان یک عامل ضد التهابی نیز عمل کند. در نتیجه این امکان وجود دارد که به عنوان یک مهار کننده جهت جلوگیری از طوفان سیتوکین یا سندرم آزادسازی سیتوکین، به کنترل COVID-19 کمک نماید. تأثیر کفیر بر pH می تواند بر شدت بیماری زایی کرونا ویروس موثر واقع شود. به همین منظور با مرور بر منابع موجود مزایای مصرف کفیر و تأثیر آن در برابر عفونت های ویروسی و تقویت سیستم دفاعی بدن از جمله عوامل ویروسی نزدیک به عامل بیماری کرونا بررسی گردید براساس نتایج ناشی از این مطالعات استفاده از کفیر بر عفونت های ویروسی تأثیر گذار است.

کلمات کلیدی: کرونا، COVID-19، سارس، ویروس، کفیر.

مقدمه

^۱ معاونت آموزش، تحقیق و توسعه پگاه تهران، ایران

^۲ استادیار دانشکده تغذیه و صنایع غذایی و انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ایران

^۳ کارشناس تحقیق و توسعه پگاه تهران، ایران

^۴ مدیر تحقیق و توسعه پگاه تهران، ایران

(نویسنده مسئول: شرکت پگاه تهران، دپارتمان آموزش، تحقیق و توسعه <http://tehran.pegah.ir>)

عفونت‌های ویروسی می‌تواند زندگی انسان و حتی یک نسل را مورد تهدید قرار دهند (Kanauchi, et al, 2018). این نوع از عفونت‌ها به ویژه در بزرگسالان، کودکان و افرادی که با نقص سیستم ایمنی مواجه هستند شدت بیشتری داشته و حتی منجر به مرگ و میر خواهد شد (Jamison et al, 2006). از جمله این عوامل ویروسی که امروزه به سرعت توسعه یافته و کلیه کشورهای جهان را تحت تاثیر خود قرار داده می‌توان به COVID-19 اشاره کرد. کوید ۱۹ به دلیل عدم آمادگی لازم سیستم ایمنی در انسان‌ها جهت مقابله با این ویروس به سرعت گسترش یافته و اثرات مهلکی در سطح جوامع انسانی ایجاد نموده است (یوسفی و موسوی موحدی، ۱۳۹۸).

ویروس‌های خانواده کرونا (Coronaviridae) دارای یک پوشش و RNA تک رشته‌ای می‌باشند. این ویروس‌ها بزرگترین ژنوم RNA را دارا هستند و باعث آلوده شدن انسان و حیوانات می‌شوند (Chen et al, 2020 & Pyrc et al, 2007). علی‌رغم مطالعات زیادی که تا کنون صورت گرفته است تغییرات شدید این نوع از ویروس‌ها به ویژه عامل بیماری کوید-۱۹، منجر به ناشناخته بودن بسیاری از ابعاد این ویروس جهت ارائه راهکار قطعی شده است. نام ویروس کرونا از کلمه لاتین corona به معنای تاج یا هاله گرفته شده است که به بخش مهمی از ساختار ویروس (پروتئین تاجی شکل سطحی آن) اشاره دارد این بخش به کمک میکروسکوپ الکترونی قابل مشاهده است (یوسفی و موسوی موحدی، ۱۳۹۸). این گروه از ویروس‌ها عموماً افراد مسن، مبتلایان به بیماری‌های مزمن و کودکان را درگیر می‌کند. عفونت ناشی از خانواده کرونا ویروس‌ها علاوه بر سیستم تنفسی، می‌تواند منجر به اختلالات دستگاه گوارش، کبد و سیستم عصبی مرکزی شود (Chen and Guo, 2016 & Ge et al, 2013). کرونا ویروس‌ها دلیل اصلی شیوع بیماری سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS) در سال ۲۰۱۲ و سندرم حاد تنفسی (SARS) در سال‌های ۲۰۰۲ و ۲۰۰۴ می‌باشند (Fan et al 2019 & Zaki et al, 2012).

دسامبر ۲۰۱۹ عفونت جدیدی ناشی از کرونا ویروس‌ها در ووهان چین مشاهده شد (Fan et al, 2019). تردیدهایی در خصوص میزبان یا میزبان‌های اولیه این ویروس مطرح است. به طور کلی استراتژی‌های مورد استفاده جهت مبارزه با عفونت‌های ویروسی و درمان شخص آلوده عموماً از طریق واکسیناسیون و دارو صورت می‌پذیرد (Dhama et al, 2018). اکثر واکسن‌ها با تاثیر بر Th1 یا لنفوسیت CD4⁺ موجب تولید انواع سیتوکین از جمله اینترفرون، اینترلوکین IL-2 و IL-12 می‌شوند (Baskar, 1998). واکسن‌ها باعث تولید ایمونوگلوبولین (IGA) نیز می‌شوند (Buisman et al, 2008). در خصوص داروهای ضد ویروسی نیز مکانیزم عمل عمدتاً بر اساس تقویت سیستم ایمنی، جلوگیری از اتصال ویروس به سلول‌های هدف یا متوقف کردن مراحل تکثیر ویروس است (Dhama et al, 2018). همانطور که اشاره شد تغییر و تحولات این ویروس تا کنون منجر به ناشناخته بودن بسیاری از ابعاد آن گشته بطوریکه تا کنون داروی موثری تولید نشده و با این حال به نظر می‌رسد رعایت بهداشت و تقویت سیستم ایمنی بدن از استراتژی‌های پیشگیرانه به شمار می‌رود.

تحقیقات برای کشف ترکیبات مناسب برای تقویت سیستم ایمنی بدن و سرکوب فعالیت این عامل بیماری ضروریست زیرا در حال حاضر داروهای ضد ویروسی موجود (به عنوان مثال، ویروس‌های آنفلوآنزا) در برابر ویروس کرونا موثر نیستند (Li et al, 2013 & Wang et al, 2020). در این بین با توجه به اینکه تاثیر استفاده از برخی ترکیبات طبیعی بر تقویت سیستم ایمنی بدن و کنترل عفونت‌های ویروسی به اثبات رسیده است این موضوع مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار دارد. در این راستا ژانگ و لیو نیز به اهمیت وضعیت تغذیه میزبان برای ارائه پاسخ ایمنی کارآمد در برابر عفونت‌های ویروسی RNA، از جمله SARS-CoV-2 اشاره کردند (Zhang and Liue, 2020).

کفیر به عنوان یک ترکیب سلامت بخش پروبیوتیک است که امروزه مورد توجه و استقبال جهانی قرار دارد (Nielsen et al, 2014). این ترکیب یک پروبیوتیک کمپلکس و نوعی نوشیدنی است که از تخمیر لاکتیکی-الکلی شیر در اثر استفاده از دانه

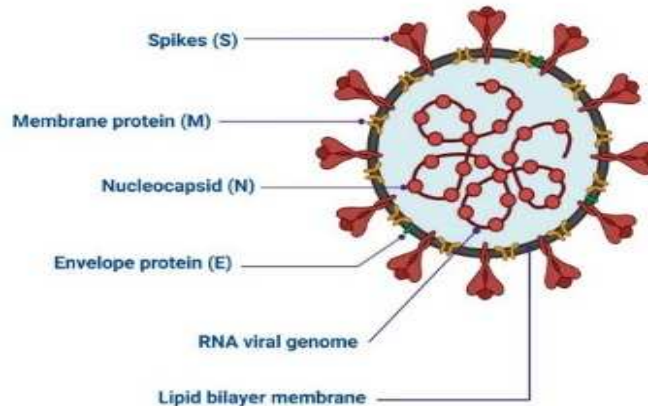
های کفیر یا کشت های آغازگر تجاری به دست می آید (سازمان ملی استاندارد، ۱۳۸۷) و منشا آن کوه های قفقاز در روسیه می باشد (رحیم زاده و همکاران، ۱۳۹۰ & Tratnik et al 2006). بیشترین میزان تولید و مصرف کفیر نیز در روسیه می باشد (رحیم زاده و همکاران، ۱۳۹۰). نام کفیر برگرفته از کلمه ترکی Keif است که به معنی طعم دلپذیر یا داشتن حس خوب پس از نوشیدن با اثرات مفید بالقوه در بدن می باشد (مسلمی و همکاران، ۱۳۹۱). همانطور که اشاره شد مطالعات زیادی بر نقش پروبیوتیک ها و مکمل ها در بهبود سیستم ایمنی بدن تاکید دارند. از آنجاییکه که دستگاه گوارش بخش بزرگی از سیستم ایمنی را تشکیل می دهد به نظر می رسد با مصرف یک مکمل پروبیوتیک، بتوان سیستم ایمنی بدن برای مبارزه با ویروس ها و باکتری ها مسلح و مقاوم نمود (مصلحی شاد و همکاران، ۱۳۹۲ & یوسفی و همکاران، ۱۳۸۹).

به نقل از هیل و همکاران نیز پروبیوتیک ها، میکروارگانیسم های زنده ای هستند که در صورت مصرف کافی، یک مزیت سلامتی برای میزبان ایجاد می کنند (Hill et al, 2014). که در این راستا با توجه به مقوله سلامتی انسان، کفیر پتانسیل ضد ویروسی، ضد میکروبی و ضد التهابی دارد. بعلاوه اثر کفیر بر مهار آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE) به اثبات رسیده است همچنین متابولیسم کلسترول، تسریع در ترمیم زخم، سرکوب رشد تومور، بهبود علائم آلرژی و آسم از دیگر مزایای مورد بررسی در خصوص اثرات کفیر می باشد (Chen et al, 2008 & Witthuhn et al, 2004). از سویی دیگر کفیر برای افرادی که تحمل لاکتوز ندارند گزینه خوبی است، کسانی که نمی توانند مقادیر قابل توجهی از لاکتوز را که قند غالب شیر است هضم کنند و این به این دلیل است که محتوای لاکتوز در کفیر کاهش می یابد در حالی که مقدار β -galactosidase در نتیجه تخمیر افزایش می یابد (Otlés & Cagindi, 2003).

کفیر و مشتقات آن (به عنوان مثال، پلی ساکاریدها، پروتئین ها، پپتیدها) می توانند با افزایش پاسخ ایمنی بدن و یا ایجاد اختلال در چسبندگی، عملکرد ویروس را با مشکل رو به رو کنند (Chen et al, 2019 & Vinderola et al, 2006). همچنین کفیر با مهار سلول های سیتوکین های پیش التهابی مانند β -1IL، نکروز تومور می تواند به عنوان عامل ضد التهابی عمل کند (Chen et al, 2019). از این رو به نظر می رسد از کفیر و محصولات جانبی آن می توان به عنوان عوامل محافظت کننده در برابر عفونت های ویروسی استفاده کرد.

خانواده کرونا ویروس ها

همانطور که اشاره شد ابهامات زیادی در خصوص کوید-۱۹ و بیماری زایی آن وجود دارد و از مهم ترین دلایل آن تغییرات زیاد این ویروس می باشد. در این راستا مطالعه و شناخت عملکرد دو ویروس هم خانواده با کوید ۱۹، SARS-CoV و MERS-CoV می تواند به مدیریت و کنترل بیماری کمک نماید. مطابق بررسی ها در تکثیر و عفونت زایی CoV ها، چهار پروتئین ساختاری به کار گرفته می شود. پروتئین مسئول پیوستن ویروس به میزبان اسپایک (S) است که به گلیکوپروتئین متصل می شود، پروتئین غشایی (M) مسئول شکل غشای منحنی و اتصال نوکلئوکپسید ویروس است (Tortorici and Velesler, 2019 & Neuman et al, 2011). نقش انتشار و بیماری زایی ویروس بر عهده پروتئین پوششی (E) است. مسئولیت اتصال ژنوم RNA ویروس و همچنین تکثیر آن بر عهده پروتئین (N) است (Cui et al, 2015 & DeDiego et al, 2007 & Nieto-Torres et al, 2014) (شکل ۱).



شکل ۱: ساختار SARS-CoV-2

خانواده کرونا ویروس‌ها برای تکثیر باید به سیتوپلاسم برسند، بنابراین باید با گیرنده‌های سلول ارتباط برقرار کنند (Perlman and Netland, 2009 & Enjuanes et al, 2006). گلیکوپروتئین‌های S از SARS-CoV-2 با گیرنده‌های ACE2 در غشای سلول‌های ریه ارتباط برقرار می‌کنند (مشابه با SARS-CoV) در ادامه اتصال گیرنده ویروس، ویروس و غشای سلولی پس از تجزیه گلیکوپروتئین‌های S توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک متلاشی شده و منجر به ورود ژنوم ویروسی به داخل سیتوپلاسم می‌شود (Zhou et al, 2020 & Fehr et al, 2015). پروتئین‌های سرین‌غشایی نوع II از نوع پروتئین‌های مرتبط با ACE2 هستند که می‌توانند قدرت ترکیب و تلفیق ویروس را افزایش دهد. بعد از آن تکثیر RNA ژنومی و رونویسی mRNA از ویروس رخ می‌دهد (Bertram et al, 2011 & Shulla et al, 2011 & Weiss and Navaz-Martin, 2005). در نتیجه پروتئین‌های S، M و E که بتازگی شکل گرفته و ادغام شده اند به شبکه آندوپلاسمی یا بدنه گلژی وارد می‌شوند (de Haan and Rottier, 2005). پروتئین نوکلئوکپسید و RNA ژنومی برای تشکیل نوکلئوکپسید ترکیب می‌شوند. سپس ذرات ویروس به محفظه میانی شبکه گلژی وارد و پس از آن پروتئین‌های N ژنوم ویروسی را برای تشکیل ویروس‌های بالغ پوشش می‌دهند. در نهایت، ذرات ویروس با غشای پلازما برای ترشح ویروس ترکیب می‌شوند (Li et al, 2020 & de Wit, 2016).

علائم بیماری

بر اساس شواهد موجود علائم بیماری به دلیل تغییراتی که در ویروس ایجاد می‌شود همچنین مقاومت و ایمنی افراد به شکل‌های متفاوتی بروز می‌کند. اما بنا بر گزارش‌ها علائم عمومی افراد آلوده به SARS-CoV-2 سرفه خشک، تب، تنگی نفس، سردرد و ذات‌الریه می‌باشد که سبب نارسایی تنفسی و در صورت شدت عفونت منجر به مرگ می‌شود (Zhou et al, 2020). دوره کمون ۲ تا ۱۰ روزه برای SARS-CoV-2 شیوع سریع این بیماری را از طریق انتقال شخص به شخص تضمین می‌کند (دست‌های آلوده و قطراتی که از طریق سرفه و عطسه پخش می‌شوند). اما آنچه در کنترل و مدیریت سایر عوامل بیماری‌زا و به ویژه این ویروس به خاطر توانایی در تغییر ساختار ژنتیکی نمود پیدا می‌کند آن است که داروهای ضد ویروسی به تنهایی برای فرایند درمان کافی نیستند (Kampf et al, 2020 & Zolnikova et al, 2008). تقویت سیستم ایمنی از طریق مصرف انواع فراورده‌های غذایی یکی از راهکارهای پیش‌رو می‌باشد از جمله این موارد مصرف انواع فراورده‌های پروبیوتیک اشاره کرد. گزارش‌های علمی نیز تاثیر استفاده از انواع پروبیوتیک‌ها در هضم مواد غذایی، تقویت سیستم ایمنی در برابر عفونت‌ها، کاهش

کلسترول و خواص ضد جهش و ضد سرطانی را تصدیق نموده اند (Anal & Singh, 2007). کفیر از جمله ترکیبات پروبیوتیک رایج در دنیا به شمار می‌رود که علاوه بر خواص تغذیه‌ای اثرات سلامت بخش زیادی از آن تا کنون به ثبت رسیده است.

ویژگی‌ها و فواید استفاده از کفیر

استفاده از کفیر سابقه‌ای طولانی دارد به طوری که امروزه از آن در بسیاری از کشورها از جمله روسیه و آسیای میانه، کشورهای اروپایی، ژاپن و ایالات متحده استفاده می‌شود و دلیل این رویکرد شناخت اثرات تغذیه‌ای و درمانی آن است (Otlis & Cagindi, 2003). مطالعات پیشین در مورد کفیر اثرات ضد میکروبی، ایمونولوژیک، ضد تومور و هیپوکلسترولمیک و همچنین فعالیت β -گالاکتوزیداز را گزارش کرده است (de de Moreno de Blanc, et al. 2006 & Hertzler and Clancy, 2003).

کفیر (۳۷/۵ میکروگرم در میلی لیتر) در برابر ویروس زیکا اثرات مثبتی نشان داده است (de Andrade et al, 2017). ثابت شده است که مخمر به عنوان یکی از اجزای کفیر محلی برای تکثیر ویروس‌های مبتنی بر RNA مانند HCV و SARS موثر است. تقریباً ۱۰۰ ژن مخمر بر تکثیر ویروس‌های RNA برخی گیاهان تاثیر می‌گذارد، بنابراین مخمر ممکن است بر سایر ویروس‌ها از جمله ویروس‌هایی RNA انسانی نیز تاثیر بگذارد (Kushner et al, 2003 & Panavas et al, 2005). پارسون و همکاران هیدروکلراید امانتادین را از مخمر جدا کردند و نشان دادند که توانایی ضد ویروسی دارد (Parson et al, 2006). کفیر اثرات ضد میکروبی، ایمونولوژیک، ضد تومور و هیپوکلسترولمیک و همچنین فعالیت β -گالاکتوزیداز را گزارش کرده است (de Moreno de Blanc, et al. 2003, Hertzler & Clancy, 2000, and Antoni, Abraham, Garrote, 2006, & Perdigon, Farnworth, Matar, de LeBlanc, 2003). لیو و همکاران، (۲۰۰۶).

به طور کلی می‌توان گفت که دانه‌های کفیر شامل میکروارگانسیم‌های پروبیوتیک هستند که در یک ماتریس پیچیده از پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها قرار دارند (Chen et al, 2008 & Simova et al, 2002 & Witthun et al, 2004). کفیر با مخلوط کردن دانه‌های کفیر حاوی جمعیت‌های مختلف باکتری‌های اسید لاکتیک (LAB: لاکتوباسیل‌ها، لاکتوکوک‌ها، لکونوستوک‌ها و استرپتوکوک‌ها)، مخمرها و گاهی اوقات باکتری‌های اسید استیک با شیر تازه در دمای اتاق تشکیل می‌شود. در این زمان فرصت مناسبی برای توسعه فعالیت‌های میکروبی دانه‌های کفیر فراهم می‌گردد (de Moreno de Blanc, et al. 2006 & Bourrie et al, 2016). مخمرها نقش اصلی را در تهیه فرآورده‌های لبنی تخمیر شده بازی می‌کنند، جایی که آنها مواد مغذی لازم برای رشد مانند اسیدهای آمینه و ویتامین‌ها، تغییر pH، ترشح اتانول و تولید CO₂ را فراهم می‌کنند. (Farnworth, 2005).

کفیر را می‌توان به روش سنتی و تجاری تولید نمود (Bensmira et al, 2010). در روش سنتی کفیر مستقیماً با اضافه کردن دانه‌های کفیر تهیه می‌شود. در این روش ابتدا شیر جوشانده شده و پس از خنک شدن، دانه‌های کفیر میزان ۱۰-۲ درصد به شیر (۲۵-۲۰ درجه سانتی‌گراد) اضافه می‌شود. پس از یک دوره تخمیر ۲۴-۱۸ ساعته دانه‌های کفیر از طریق فیلتراسیون یا غربال از شیر جدا می‌شود (باقی و فرخ، ۱۳۹۶). در پروسه صنعتی نیز ابتدا شیر هموژنیزه، سپس پاستوریزه می‌گردد و پس از خنک شدن ۱۲-۸ درصد مایه کشت کفیر در دمای ۲۴-۱۸ درجه به آن تلقیح می‌شود. بعد از تخمیر به مدت ۲۴-۱۸ ساعت لخته استخراج و به داخل بطری‌ها ریخته می‌شود (Simova et al, 2002).

در منابع به فواید زیادی از کفیر و تاثیر آن بر سلامتی اشاره شده است (Vasiljevic et al, 2018 & Rodrigues et al, 2005) کفیر حاوی ویتامین‌ها، مواد معدنی و آمینو اسیدهای ضروری است که در بهبود و هموستاز مفید است (Otlis & Cagindi, 2003). کفیر حاوی ویتامین‌های B1، B2، B5 و C است. محتوای ویتامین کفیر هم از طریق نوع شیر و هم از طریق فلور

میکروبیولوژیک تحت تأثیر قرار می‌گیرد (Liutkevicius.Sarkar, 2007). کفیر به ترتیب تقریباً ۳، ۵، ۵ میلی گرم در کیلوگرم ویتامین B5، B2 و B1 دارد. (Sarkinias 2004) کفیر همچنین حاوی ویتامین های A و K و کاروتن است (Otlis & Cagindi, 2003). علاوه بر منافع تجاری، استفاده از کفیر به عنوان یک محیط مغذی برای رشد باکتری‌های تقویت کننده سلامتی در حال افزایش است (leite Amdo et al, 2013 & Vinderola et al, 2006). فعالیت متابولیکی همزیستی تعدادی از گونه‌های باکتریایی و مخمر، عطر و طعم منحصر به فردی ایجاد می‌کند (Yuksekdag et al, 2004 & Tratnik et al, 2006). کفیر حاوی ویتامین‌ها، مواد معدنی و آمینو اسیدهای ضروری است که در بهبود و نیز ثابت نگه داشتن عناصر اصلی بدن (هموستاز) مفید می‌باشند (Otlis & Cagindi, 2003). از جمله ویتامین‌های موجود در کفیر می‌توان به B1، B2، B5، C همچنین A و K اشاره کرد (Sarkar, 2007 & Otlis and Cagindi, 2003). تریپتوفان، یکی از مهمترین اسیدهای آمینه موجود در کفیر نیز در سیستم عصبی از نقش اساسی برخوردار است (Kesenkas et al, 2013). به طوریکه بخشنده و همکاران (۱۳۹۳) به نقل از سیمووا و همکاران مصرف این اسید آمینه را به دلیل اثر آرامش بخشی بر سیستم عصبی توصیه کردند (بخشنده و همکاران، ۱۳۹۳).

پلی ساکارید عمده در دانه‌های کفیر هتروپلی ساکارید کفیران با مقادیر برابر گالاکتوز و گلوکز می‌باشد که این ترکیب بیشتر توسط *Lactobacillus kefirianofaciens* تشکیل می‌شود (Zajsek et al, 2011). کفیران ویسکوزیته شیر اسیدی را افزایش می‌دهد (Rimada and Abraham, 2006) این ماده می‌تواند برای بهبود کیفیت محصولات تخمیر شده نیز استفاده شود (Kevichas et al, 1994 & Wang et al, 2008). علاوه بر این، کفیران دارای خواص ضد توموری، ضد قارچی، ضد باکتریایی مهمی است. از نظر سیستم ایمنی نیز فعالیت ضد التهابی، التیام بخشی و آنتی اکسیدانی را تقویت می‌کند (Chen et al, 2015 & Rodrigues and Cavalho, 2005). در گزارش دیگری بر نقش کفیران در کاهش فشار خون نیز اشاره شد است (باقی و فرخ، ۱۳۹۶). خواص تغذیه‌ای کفیر بر اساس غنی‌سازی آن با ملکول‌های زیستی مختلف (مواد معدنی، قند، کربوهیدرات، پروتئین، لیپید، ویتامین، چربی) و همچنین متابولیت‌های ثانویه (کاتچین، وانیل، اسید فرولیک، اسید سالسالیک) است (Bensmira and Jiaung, 2015).

محصولات پروبیوتیک و کفیر و سیستم ایمنی بدن

همانطور که اشاره شد بررسی گزارش‌های علمی در خصوص استفاده از کفیر اثرات مثبتی را بر سلامت انسان نشان می‌دهد. از جمله میتوان به تاثیر آمینواسیدهای موجود در کفیر اشاره کرد که باعث افزایش طول عمر افراد و بهبود وضعیت بیماران مبتلا به آسیب مغزی شد (Bifari and Nisoli, 2017) عصاره سلولی میکروارگانیزم‌های کفیر اثر سمیت و کشندگی بر روی سلول‌های سرطانی گلیکوبلاستو دارد (فتاحی و سلیمانی، ۱۳۹۷). در پژوهش دیگری بر اثر مثبت کفیر بر کنترل سرطان سینه اشاره شد (اسدی و محبی، ۱۳۹۸). نتایج مطالعه نشان داد که کفیر بیشتر از سدیم فلوراید ۰.۲٪ قادر به مهار استرپتوکوکوس موتاس می‌باشد (قاسمپور و همکاران، ۱۳۹۲). به نقش و تاثیر استفاده از کفیر بر بهبود فعالیت سیستم ایمنی بدن در منابع زیادی اشاره شده است.

میکروفلور روده، مجموع میکروارگانیزم‌های روده (باکتری، ویروس، پروتوزوا و قارچ‌ها) می‌باشد. مقادیر مناسب میکروفلور روده می‌تواند برای درمان و پیشگیری از عوامل بیماری‌زا بکار رود. بر طبق گزارش‌های علمی میکروفلور روده در برابر ویروس آنفولانزا و استرپتوکوک نومونیا در مدل‌های آزمایشگاهی (حیوانی) موثر واقع شده است (Heineman et al, 2012 & Ichinohe et al, 2011). در این بین پروبیوتیک‌ها نشان دادند که نقش بسزایی در کاهش انواع مختلف عفونت در دستگاه گوارش و دستگاه تنفسی فوقانی دارند. به طوریکه از فواید مصرف پروبیوتیک‌ها به تسهیل و رفع علائم تنفسی اشاره شده است (Anderson et al, 2017 & Fanos).

et al, 2020). از جمله می‌توان به تجویز پروبیوتیک‌ها در عفونت‌های تنفسی فوقانی کودکان به عنوان درمان کمکی اشاره کرد که سبب کاهش مدت علائم بیماری و غیبت در مدرسه گردید (آهنچیان و همکاران، ۱۳۹۴).

ترکیبات پروبیوتیک از طریق اتصال به سلول‌های میزبان (به صورت مستقیم)، تقویت و افزایش ترکیبات ایمنی بدن (به صورت غیرمستقیم) از جمله افزایش باکتریوسین‌ها، اسیدلاکتیک، پراکسید هیدروژن و عوامل ضدویروسی تاثیر خود را بر کنترل این نوع از عوامل بیماری‌زا می‌گذارند (Park et al, 2013 & Guandalini, 2011 & Pimentel-Nunes et al, 2010 & Salminen et al, 2010). شیدفر و همکاران نیز گزارش کردند که پروبیوتیک‌ها، پری بیوتیک‌ها و سین بیوتیک‌ها در ایجاد تعادل در جمعیت باکتریایی روده تحت هر دو شرایط سلامتی و بیماری موثر می‌باشند لذا می‌توانند سبب پیشگیری از بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های متابولیکی گردند. (Shifder, et al, 1391)

در مطالعه‌ای نشان داده شد که ملکول‌های زیستی موجود در محصولات لبنی تخمیری توانایی تولید لنفوسیت و ایمنوگلوبولین را افزایش می‌دهد (Moller et al, 2008). چندین محقق در مورد تاثیر کفیر در سیستم ایمنی بدن بحث کردند. به طور مثال یاسو و همکاران نشان دادند که *Bifidobacterium breve* از دستگاه تنفسی در مقابل عفونت ویروسی (آنفلوانزا) محافظت می‌کند (Yasui et al, 1999). مطابق گزارش ویندرولا و همکاران کفیر و سایر پروبیوتیک‌ها به عنوان یک تقویت کننده سیستم ایمنی عمل می‌کنند (Vinderola et al, 2005). آنها گزارش دادند که سیتوکین IL-6, IL-4, IL-10 در روده کوچک موش‌هایی که کفیر مصرف کردند افزایش یافت. هم چنین در موش‌هایی که با شیر و محصولات تخمیری تغذیه شدند تعداد سلول‌های IGA و فعالیت ماکروفاژ و آنتی بادی‌های مربوطه افزایش یافت.

در بررسی دیگری تجویز کفیران (تولید شده توسط *L. kefiranofaciens*) به گروه‌های مختلف موش باعث افزایش سیتوکین‌های IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-1 α , IL-10 گردید (Vinderola et al, 2006). تاثیر مثبت کفیر در درمان بیماران آلوده به ویروس هپاتیت C نیز گزارش شده است (Bracial and Hahn, 2013 & Allam, et al, 2018).

دوره‌ی زمانی ۲ تا ۱۲ هفته مصرف *L. plantarum* و *L. paracasei*، منجر به کاهش ریسک ابتلا به سرماخوردگی معمولی و القای گیرنده‌های CD4⁺ و CD8⁺ شد (Berggren et al, 2013). ادینگلو و همکاران اثر مصرف کفیر به مدت ۶ هفته بر ۱۸ فرد سالم را مطالعه کردند که در مطالعه ایشان سطح سرمی TNF- α , IL-1, IL-5, IL-8, تغییرات رشد فاکتور- β ، هموگلوبین، کراتنین و آلانین آمینوترانسفراز را بررسی شد (Adiloglu et al, 2013). عفونت ویروسی با افزایش میزان سلول‌های سیتوکین ارتباط دارد. برای مثال، در کووید-۱۹ باعث فعالیت بیش از حد سلول‌های T (لنفوسیت) و افزایش سنتز التهابی سیتوکین‌ها (بخصوص IL-1) می‌شود. چنین اقدامی طوفان سیتوکین نامیده می‌شود (Monteleone et al, 2020 & Chen et al, 2019). تولید بیش از حد سیتوکین‌های پیش التهابی مشاهده شده در COVID-19 می‌تواند به ویژه برای بیماران چاق مضر باشد. چاقی بسترساز بسیاری از التهابات سیستمیک است (WHO, 2020). به طور کلی شاید بتوان بر اساس یافته‌های مستخرج از منابع مورد بررسی دو مکانیزم عمل در برابر ویروس را برای کفیر برشمرد:

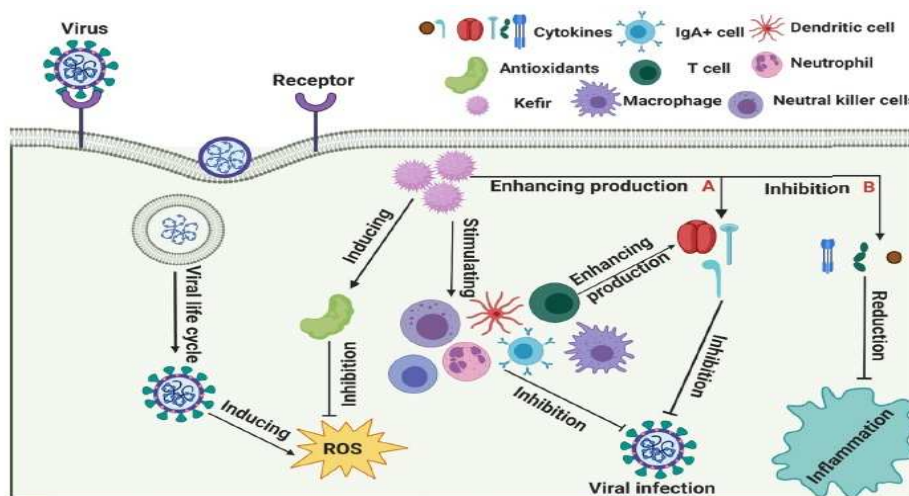
- تحریک تولید سیتوکین‌ها از جمله اینترفرون گاما، IL2 و IL12 که پاسخ ایمنی بدن را افزایش می‌دهد

- جلوگیری از بیان IL6, IL1 و TNF که منجر به مهار پاسخ التهابی می‌شود (شکل ۲).

در مطالعه‌ای مورسی و همکاران اعلام کردند که نوشیدن کفیر ممکن است برای بیماران مبتلا به عفونت مزمن HCV سودمند باشد (Morsy et al, 2014). علاوه بر اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی، تاثیر بر بهبود علائم بیماری نیز توانایی کفیر را برای تحریک سیستم ایمنی بدن نشان می دهد.

همانطور که اشاره شد با توجه به ناشناخته بودن عامل بیماری و تغییرات زیاد آن تاکنون، دارو و درمان قطعی برای کوید ۱۹ پیشنهاد نشده است. لذا رابطه قوی بین تغذیه انسان، سیستم ایمنی بدن و نقش آنها در وقوع، توسعه و سرکوب بیماری‌های عفونی تمرکز را بیش از پیش به سمت مصرف فرآورده‌های پروبیوتیک و به ویژه کفیر جلب می کند تا به واسطه آن سیستم ایمنی بدن را بتوان تقویت کرد (Villena et al, 2011). **تاثیر مصرف پروبیوتیک‌ها و پری بیوتیک‌ها بر افزایش ایمنی زایی واکسن آنفلوانزا را در بزرگسالان توسط لی و همکاران نیز گزارش شده است** (Lei et al, 2017). کفیر (۳۷/۵ میکروگرم در میلی لیتر) در برابر ویروس زیکا اثرات مثبتی نشان داده است (de Andrade et al, 2017). ثابت شده است که مخمر به عنوان یکی از اجزای کفیر محلی برای تکثیر ویروس‌های مبتنی بر RNA مانند HCV و SARS موثر است. تقریباً ۱۰۰ ژن مخمر بر تکثیر ویروس‌های RNA برخی گیاهان تاثیر می گذارد، بنابراین مخمر ممکن است بر سایر ویروس‌ها از جمله ویروس‌هایی RNA انسانی نیز تاثیر بگذارد (Kushner et al, 2003 & Panavas et al, 2005). پارسون و همکاران هیدروکلراید آمانتادین را از مخمر جدا کردند و نشان دادند که توانایی ضد ویروسی دارد (Parson et al, 2006).

مطالعات برای کفیر pH اسیدی گزارش کرده اند (pH ۴/۶) (Karacali et al, 2018 & Nielsen et al, 2014) این اسیدیته مربوط به جمعیت‌های مختلف باکتری‌های اسیدی است (Rea et al, 1996 & Talib et al, 2019). ریا و همکاران نیز گزارش کردند که pH اسیدی دانه‌های کفیر ممکن است در فعالیت‌های پاتوژنی تداخل ایجاد کند (Rea et al, 1996). کفیر به دلیل توانایی تولید متابولیت‌های ثانویه اسیدی و تخریب نشدن آنها ممکن است هنگام مصرف، pH را در یک منطقه خاص تغییر دهد. بنابراین تشخیص ارتباط بین مصرف کفیر و تغییرات pH در یک مکان خاص بدن و عفونت ویروسی ارزشمند خواهد بود و به استفاده بهینه از این ترکیب در کنترل بیماری‌های ویروسی کمک خواهد نمود. با این وجود بر اساس اکثر مطالعات انجام شده بر روی کفیر و میکروبیوم‌های پروبیوتیک آن، به نظر می‌رسد کفیر ممکن است به عنوان یک عامل محافظ در برابر عفونت‌های ویروسی عمل کند.



شکل ۲: مکانیزم عمل کفیر در برابر آلودگی ویروسی (A) کفیر با تحریک تولید سیتوکین پاسخ ایمنی بدن را افزایش می دهد (از طریق اینترفرون گاما، IL2 و IL12)، کفیر با سرکوب تولید سیتوکین، پاسخ التهابی را مهار می کند (از طریق IL1، IL6 و TNF).

پنومونی‌های ناشی از ویروس‌های آنفلوانزا به طور منظم شیوع پیدا می‌کنند که می‌تواند با درمان ضد ویروسی و واکسن‌ها خنثی شود. با این وجود، این اقدامات درمانی اغلب اثربخشی محدودی را در افراد نشان می‌دهد (Song et al, 2016). در این شرایط، به نظر می‌رسد استفاده از پروبیوتیک‌ها در برابر ویروس‌های آنفلوانزا می‌تواند مفید باشد (Bae et al, 2018). بررسی‌ها توسط محققین برای آنکه مکانیزم عمل پروبیوتیک‌ها را بر کنترل ویروس‌ها به ویژه ویروس‌های هم خانواده با کوید ۱۹ مشخص نمایند همچنین عوامل تأثیر بر آنها، در حال انجام است. یک استراتژی احتمالی می‌تواند تعدیل میکروبیوم با استفاده از پروبیوتیک‌ها ، به ویژه گونه‌های *Bifidobacteria* و *Lactobacilli* باشد (Fanos et al., 2020, Mak et al., 2020). پروبیوتیک‌ها ممکن است رفع علائم تنفسی را تسهیل کنند (Anderson et al. 2020, Fanos et al., 2017).

روتاویروس‌ها منشأ بیماری اسهال در نوزادان و کودکان خردسال هستند. چندین مطالعه نشان داده است که گونه‌های لاکتوباسیلوس (به عنوان مثال، *L. casei* و *L. acidophilus*) و گونه‌های بیفیدوباکتریوم (به عنوان مثال، *B. longum*) علیه روتاویروس‌ها فعالیت دارند (Kang et al, 2015 & Lee et al, 2015). فعالیت گونه‌های *L. Casei* و *Bifidobacterium* در برابر عفونت روتاویروس همراه با ساخت پروتئین و انتشار Ca^{2+} گزارش شده است. این مطالعه کاهش تأثیر عفونت روتاویروس با کاهش تخریب سلول‌ها را نشان می‌دهد (Olaya Galan et al, 2016).

عفونت هرپس (تبخال) می‌تواند در بسیاری از قسمت‌های بدن ایجاد شود، اما بیشتر اوقات در دستگاه تناسلی (HSV-2) یا دهان (HSV-1) رخ می‌دهد. مطابق بررسی‌ها زیرگونه‌های *L. lactis*، *L. rhamnosus*، *L. brevis* و *L. crispatus* به ترتیب در برابر HSV-1 و HSV-2 فعالیت می‌کنند (Cavicholi et al, 2018 & Mousavi et al, 2018 & Khani et al, 2012). در یک مطالعه جدید نشان داده شد که باکتریوسین‌های تخلیص شده از زیرگونه‌های لاکتیس *L. lactis* فعالیت مهارتی قابل توجهی در برابر HSV-1 دارند و می‌توانند به عنوان عوامل ضد ویروسی جدید مورد استفاده قرار گیرند (Cavicholi et al, 2018). گونه برویس دارای اثر مهارتی در تکثیر HSV-2 است. که این اثر به دلیل وجود یک ماده باکتریایی غیرپروتئینی، مقاوم به گرما در سطح سلول می‌باشد.

انتروویروس‌ها (Entroviruses) منبع بسیاری از عفونت‌ها هستند که به طور کلی علایم خفیفی ایجاد می‌کنند. با این وجود، عفونت انتروویروسی در سیستم عصبی مرکزی می‌تواند باعث اختلالات جدی در سلامت شود (Sunmola et al, 2019). مطالعات متعدد، فعالیت پروبیوتیک‌های موجود در بازار را به عنوان عوامل ضد ویروسی در برابر انتروویروس‌های انتخابی نشان داده است (Sunmola et al, 2019 & Kuang et al, 2016).

در سال ۲۰۱۶، فعالیت ضد میکروبی دو پروبیوتیک موجود در بازار مورد بررسی قرار گرفت

(*Lactobacillus reuteri* Protectis و *Lactobacillus casei* Shirota، علیه انتروویروس ۷۱ (EV71)، کوکساکسی ویروس نوع A (CA)، سویه ۶ (CA6) و CA16 مورد بررسی قرار گرفتند). فعالیت قابل توجهی در برابر EV71 نشان داد (Kuang et al, 2016). فعالیت ضدویروسی از طریق تعامل فیزیکی بین ذرات ویروس و باکتری‌های حاصل ایجاد و باعث جلوگیری از پذیرش ویروس در سلول میزبان گردید. فعالیت ضدویروسی برای *L. Casei* Shirota ثبت نشده است (Sunmola et al, 2015). ابوبکر و همکارانش فعالیت ضد ویروسی پروبیوتیک LAB بررسی کردند. آنها نشان دادند که استفاده از زیرگونه‌های لاکتیس *L. lactis* منجر به کاهش تیترا ویروس شد (Aboubakr et al, 2014). علاوه بر این مطابق بررسی‌ها پروبیوتیک‌هایی مانند *L. acidophilus* و گونه‌های *Bifidobacteria* با تنظیم $IFN-\alpha$ و ریباویرین، پاسخ درمانی مناسب‌تری نسبت به درمان‌های ضد هپاتیت C (HCV) نشان داد (Berggren et al, 2011).

اهمیت وضعیت تغذیه میزبان برای ارائه پاسخ ایمنی کارآمد در برابر عفونت‌های ویروسی RNA ، مانند SARS-CoV-2 مهم است ژانگ و لیو (۲۰۲۰). بررسی آنها بر نقش ویتامین های A, B2, B3, B6, C, D, E, اسیدهای چرب اشباع نشده اشباع شده از امگا ۳ ، سلنیوم ، روی و آهن برای مقابله با عفونت های ویروسی تأکید کرد. فیبر رژیم غذایی نیز ممکن است در این زمینه مفید باشد زیرا رژیم های غذایی با محتوای فیبر بالا (۳۰ گرم در روز) با سطح پایینتری از مارکرهای التهابی مرتبط هستند (کینگ و همکاران ، ۲۰۰۷). اهمیت پلی فنول ها (فلاونوئیدها ، اسیدهای فنلی ، استیلبن ها ، لیگنان ها) برای تأمین مزایای سلامتی در حفظ هموستاز ردوکس مناسب تأکید شده است . (inofosilo et al,2020)

نتیجه گیری و بحث

همه‌گیری COVID-19 در سراسر جهان به عنوان نگرانی عمده برای همه جوامع علمی قلمداد می‌شود. واکسن‌های پیشنهاد شده علیه SARS-CoV-2 نیز علی‌رغم برخی تردیدها در حال تجویز می‌باشد. با این حال آنچه مشخص است، هر تلاشی برای یافتن یک درمان مناسب جهت مبارزه با COVID-19 باید منتج به تقویت سیستم ایمنی بدن گردد. همانطور که اشاره شد کفیر و اجزای آن نقش مهمی در تنظیم پاسخ ایمنی دارند. با توجه به برخی یافته‌ها بعضی از بیماران COVID-19 پس از پاسخ التهابی گسترده ناشی از طوفان سیتوکینی شامل IL-6, IL-1, TNF- α و IFN- γ جان خود را از دست می‌دهند. یک راه حل اولیه پیشنهادی برای محافظت از بیماران در برابر طوفان سیتوکین، بلوک کردن عملکرد IL-6 یا تجویز ترکیبی برای سرکوب التهاب است. کفیر می‌تواند فعالیت سیتوکین‌های پیش التهابی را مهار کند. استفاده از کفیر (و محصولات جانبی آن) به عنوان مهارکننده بیان سیتوکین‌های پیش التهابی در بیماران COVID-19 می‌تواند یک خط و مشی عملی و مناسب باشد. همانندسازی SARS CoV-2 تحت تاثیر pH نیز قرار می‌گیرد، بنابراین از جمله عواملی که نیاز به بررسی بیشتر دارد ارزیابی تاثیر مصرف کفیر و توانایی آن بر pH می‌باشد (Garcia Fontan et al, 2006 & Serafini et al, 2014).

تقدیر و تشکر

نگارندگان بر خود لازم می‌دانند از جناب آقای مهندس قدوسی مدیرعامل محترم شرکت صنایع شیر ایران و جناب آقای دکتر میر مدیرعامل محترم شرکت پگاه تهران که در تدوین مقالات و انجام مطالعات علمی پژوهشی دپارتمان تحقیق و توسعه را حمایت نمودند صمیمانه تقدیر و تشکر نمایند.

منابع:

- آهنچیان، ح.، کیانی، فر، ح. ر.، گنجی، ت.، کیانی، م. ع.، خاکشور، ع.، جعفری، س. ع. ۱۳۹۴. مرور نظامند تاثیر پروبیوتیک در عفونت های ویروسی تنفسی فوقانی کودکان. مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی. ۷ (۲): ۴۴۵-۴۵۲.
- اسدی، ل.، محبی، ز. ۱۳۹۸. تاثیر قارچ کفیر در پیشگیری و بهبود سرطان پستان. سومین همایش ملی سبک زندگی و سلامت. شهر یزد.
- باقی، س. ع. ر.، فرخ، آ. ۱۳۹۶. کفیر غذای درمانگر و پروبیوتیک. دومین کنفرانس ملی دستاوردهای نوین در صنایع غذایی و تغذیه سالم، تهران. ایران.
- بخشنده، ت.، صفری، ر.، احمدی، ف. ۱۳۹۳. خواص تغذیه ای کفیر. نشریه فراوری و تولید مواد غذایی. ۴ (۲): ۲۱-۲۵.

پورجعفر، ه.، قاسم نژاد، ر. ۱۳۸۹. پروبیوتیک ها به عنوان جایگزین مناسب آنتی بیوتیک ها برای مقابله با بیماری های عفونی. مجله علمی ابن سینا. ۱۳ (۴-۳): ۵۵-۶۰.

رحیم زاده، گ.، بهار، م. ع.، مظفری، ن. ا. ۱۳۹۰. بررسی اثر ضد میکروبی کفیر در زمان های متفاوت تخمیر. مجله میکروب شناسی پزشکی. ۵ (۷): ۳۵-۴۱.

شیدفر، ف.، همایونی راد، ع.، صالحی، ع.، زراتی، م.، وظیفه خواه، ش.، سلیمانی، م. ۱۳۹۱. اثرات ریبیوتیک ها بر روند افزایش وزن و عملکرد سیستم ایمنی در زنان مبتلا به اقی. مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی. ۷ (۵): ۷۲۱-۷۱۳.

فتاحی، ا.، سلیمانی، ن. ۱۳۹۷. ارزیابی سیتوتوکسیستی عصاره سلولی میکروارگانیزم های کفیر بر روی رده سلول های سرطانی گلیوبلاستوما. مجله پزشکی ارومیه. ۲۹ (۱): ۱۲-۱۹.

قاسمپور، م.، سفیدگر، ع. ا.، قره خانی، س.، شیرخانی، ل.، مقدم نیا، ع. ا. ۱۳۹۲. مقایسه اثر دوغ پروبیوتیک کفیر با دهان شویه های کلرگزیدین ۰.۲٪ و سدیم فلوراید ۰.۲٪ بر استرپتوکوکوس موتانس: یک مطالعه آزمایشگاهی. مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۵ (۶): ۱۲-۱۸.

مسلمی، م.، خسروی دارانی، ک.، مرتضویان، ا. م. ۱۳۹۱. جنبه های ایمنی تولید کفیر. مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی. ۷ (۵): ۶۲۵-۶۳۱.

مصلحی شاد، م.، سلامی، م. و موسوی موحدی، ع. ا. ۱۳۹۲. یا همه میتوانند از فرآورده غذایی پروبیوتیکی استفاده کنند؟، نشریه نشا علم، مجلد ۳، شماره ۲، صفحات ۱۰۴-۱۰۷.

موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران ۱۳۸۷. شیرهای تخمیری نوشیدنی کفیر ویژگی ها و روش های آزمون. استاندارد ملی ایران، شماره ۱۱۱۷۷، چاپ اول.

یوسفی، ر.، موسوی موحدی، ف. ۱۳۹۸. ویروس کرونای جدید: از پیشگیری و درمان تا سازوکار تکثیر و گسترش در بدن، نشریه نشا علم، سال دهم، شماره اول. صفحه ۴۲-۵۳.

Aboubakr, H A., El-Banna, A A., Youssef, M M., Al-Sohaimy, S A., Goyal, S M. 2014. Antiviral effects of *Lactococcus lactis* on feline calicivirus, a human norovirus surrogate, Food Environ. Virol. 6 (4): 282-289.

Adiloglu, A., Gonulates N., Isler, M., Senol, A. 2013. The effect of kefir consumption on human immune system: a cytokine study, Mikrobiyol. Bul. 47 (2) 273-281.

Anal AK, Singh H. 2007. Recent advances in microencapsulation of probiotics for industrial applications and targeted delivery. Food Sci. tech. 18: 240-251.

Anderson, J. L., Miles, C., Tieney, A C. 2017. Effect of probiotics on respiratory, gastrointestinal and nutritional outcomes in patients with cystic fibrosis: A systematic review. Journal of Cystic Fibrosis, 16(2), 186-197. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.09.004>

Bae, J Y., Kim, J I., Park, S., Yoo, K., Kim, J I H., Joo, W. et al., 2018. Effects of *Lactobacillus plantarum* and *Leuconostoc mesenteroides* probiotics on human seasonal and avian influenza viruses, J. Microbiol. Biotechnol. 28 (6): 893-901.,

- Baskar, P., Collins, G., Dorsey-Cooper, B., Pyle, R., Nagel, J., Dwyer, D., et al., 1998. Serum antibodies to HIV-1 are produced post-measles virus infection: evidence for cross-reactivity with HLA, *Clin. Exp. Immunol.* 111 (2) 251.
- Bensmira, M., Nsabimana, C., Jiang, B. 2010. Effects of fermentation conditions and homogenization pressure on the rheological properties of Kefir, *LWT-Food Science and Technology.* 43 (8): 1180–1184.
- Bensmira, M., Jiang, B. 2015. Total phenolic compounds and antioxidant activity of a novel peanut based kefir, *Food Sci. Biotechnol.* 24 (3):1055–1060.
- Berggren, A., Ahrén, I L., Larsson, N., Onning, G. 2011. Randomised, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections, *Eur. J. Nutr.* 50 (3):203–210.
- Bertram, S., Glowacka, I., Müller, M A., Lavender, H., Gnirss, K., Nehlmeier, I. et al., 2011. Cleavage and activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by human airway trypsin-like protease, *J. Virol.* 85 (24):13363–13372. [39] S.R. Weiss, S. Navas-
- Bifari, F., Nisoli, E. 2017. Branched-chain amino acids differently modulate catabolic and anabolic states in mammals: a pharmacological point of view, *Br. J. Pharmacol.* 174 (11): 1366–1377.
- Bourrie, B C., Willing, B P., Cotter, P D. 2016. The microbiota and health promoting characteristics of the fermented beverage kefir, *Front. Microbiol.* 7: 647.
- Buisman, A M., Abbink, F., Schepp, R M., Sonsma, JA. Herremans, T., Kimman, T G. 2008. Preexisting poliovirus-specific IgA in the circulation correlates with protection against virus excretion in the elderly, *The Journal of infectious diseases* 197 (5) 698–706.
- Cavicchioli, V Q., Carvalho, O V., Paiva, J C., Todorov, S D., Silva Junior, A., Nero, L A. 2018. Inhibition of herpes simplex virus 1 (HSV-1) and poliovirus (PV-1) by bacteriocins from *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis* and *Enterococcus durans* strains isolated from goat milk, *Int. J. Antimicrob. Agents* 51 (1): 33–37.
- Chen, Y. Guo, D. 2016. Molecular mechanisms of coronavirus RNA capping and methylation, *Virol. Sin.* 31 (1) 3–11.
- Chen, H L., Hung, K F., Yen, C C., Laio, C H., Wang, J L., Lan, Y W. et al., 2019. Kefir peptides alleviate particulate matter < 4 µm (PM 4.0)-induced pulmonary inflammation by inhibiting the NF-κB pathway using luciferase transgenic mice, *Sci. Rep.* 9 (1):1–13.
- Chen, Y., Liu, Q., Guo, D. 2020. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis, *J. Med. Virol.* 92 (4) 418–423
- Chen, Z., Shi, J., Yang, X., Nan, B., Liu, Y., Wang, Z. 2015. Chemical and physical characteristics and antioxidant activities of the exopolysaccharide produced by Tibetan kefir grains during milk fermentation, *Int. Dairy J.* 43:15–21.
- Chen, C., Zhang, X., Ju, Z., He, W. 2020. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies,

Zhonghua shao shang za zhi= Zhonghua shaoshang zazhi= Chinese journal of burns 36: E005.

Chen, H C., Wang, S Y., Chen, M.J. 2008. Microbiological study of lactic acid bacteria in kefir grains by culture-dependent and culture-independent methods, *Food Microbiol.* 25 (3) 492–501.

Cui, L., Wang, H., Ji, Y., Yang, J., Xu, S., Huang, X. et al., 2015. The nucleocapsid protein of coronaviruses acts as a viral suppressor of RNA silencing in mammalian cells, *J. Virol.* 89 (17) 9029–9043.

de Andrade, G R., Neves, I V., Marques, V D., Borges, M M., Martinhago Broring, T A., Tavaresdos Anjos, M A, et al., 2017. Influence of a kefir-derived antimicrobial fraction on zika virus cytopathic effects and lymphocyte proliferation, *JOJ Immuno Virology.* 2 (2).

de Haan, C A., Rottier, P J. 2005. Molecular interactions in the assembly of coronaviruses, *Adv. Virus Res.* 64: 165–230.

de Diego, M L., Alvarez, E., Almaz'an, F., Rejas, M T., Lamirande, E., Roberts, A. et al., 2007. A severe acute respiratory syndrome coronavirus that lacks the E gene is attenuated in vitro and in vivo, *J. Virol.* 81 (4): 1701–1713.

de Moreno de LeBlanc, A., Matar, C., Farnworth, E. R., & Perdigon, G. 2006. Study of cytokines involved in the prevention of a murine experimental breast cancer by kefir. *Cytokine*, 34, 1–8. doi:10.1016/j.cyto.2006.03.008

de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., Munster, V J. 2016. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses, *Nat. Rev. Microbiol.* 14 (8): 523.

Dhama, K., Karthik, K., Khandia, R., Chakraborty, S., Munjal, A., Latheef, S.K. et al., 2018. Advances in designing and developing vaccines, drugs, and therapies to counter Ebola virus, *Front. Immunol.* 9 1803.

Enjuanes, L., Almaz'an, F., Sola, I., Zuñiga, S. 2006. Biochemical aspects of coronavirus replication and virus-host interaction, *Annu. Rev. Microbiol.* 60: 211–230.

Fan, Y., Zhao, K., Shi, Z L., Zhou, P. 2019. Bat coronaviruses in China, *Viruses.* 11 (3).

Fanos, V., Pintus, M. C., Pintus, R., & Marcialis, M. A. 2020. Lung microbiota in the acute respiratory disease: From coronavirus to metabolomics. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*, 9(1), <https://doi.org/10.7363/090139>.

Fehr, A R., Perlman, S. 2015. Coronaviruses: an Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Coronaviruses*, Springer. pp. 1–23.

Ge, X Y., Li, J L., Yang, X L., Chmura, A.A., Zhu, G., Epstein, J H., et al. 2013. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor, *Nature* 503 (7477) 535–538.

Garrote, G L., Abraham, A G., De Antoni, G L. 2010. Microbial interactions in Kefir: a natural probiotic drink. *Biotechnology of Lactic Acid Bacteria: Novel Applications*, 2010, p. 327.

- Guandalini, S. 2011. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea, *J. Clin. Gastroenterol.* 45 (Suppl) : S149–53.
- Heineman, J., Bubenik, S., McClave, S., Martindale, R. 2012. Fighting fire with fire: is it time to use probiotics to manage pathogenic bacterial diseases? *Curr. Gastroenterol. Rep.* 14 (4): 343–348.
- Hertzler, S. R., & Clancy, S. M. 2003. Kefir improves lactose digestion and tolerance in adults with lactose maldigestion. *Journal of the American Dietetic Association*, 103, 582–587. doi:10.1053/jada.2003.50111
- Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., Morelli L., Canani R.B., Flint H.J., Salminen S., Calder P.C., Sanders M.E. 2014. Expert consensus document. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* 11:506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- Ichinohe, T., Pang, I K., Kumamoto, Y., Peaper, D R., Ho, J H., Murray, T S. et al., 2011. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108 (13): 5354–5359.
- Jamison, D T., Breman, J G., Measham, A R., Alleyne, G., Claeson, M., Evans, D.B. et al., 2006. *Disease Control Priorities in Developing Countries*, the World Bank.
- Jung, K., Ha, Y., Ha, S K., Han, D U., Kim, D W., Moon, WK. et al., 2004. Antiviral effect of *Saccharomyces cerevisiae* beta-glucan to swine influenza virus by increased production of interferon-gamma and nitric oxide, *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health* 51 (2) 72–76.
- Kesekas, H., Yerlikaya, O., Ozer, E A. 2013. Functional milk beverage: Kefir. *Agro FOOD Industry Hi Tech*, 24, 53–55.
- Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., Steinmann, E. 2020. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents, *J. Hosp. Infect*
- Kanauchi, O., Andoh, A., AbuBakar, S., Yamamoto, N. 2018. Probiotics and paraprobiotics in viral infection: clinical application and effects on the innate and acquired immune systems, *Curr. Pharm. Des.* 24 (6) 710–717.
- Karaçalı, R., Ozdem'ir, N., Çon, A H, 2018. Aromatic and functional aspects of kefir produced using soya milk and *Bifidobacterium* species, *Int. J. Dairy Technol.* 71 (4): 921–933.
- Khani, S., Motamedifar, M., Golmoghaddam, H., Hosseini, H M., Hashemizadeh, Z. 2012. In vitro study of the effect of a probiotic bacterium *Lactobacillus rhamnosus* against herpes simplex virus type 1, *Braz. J. Infect. Dis.* 16 (2):129–135.
- Kuang, H., Yang, P., Yang, L. Aguilar, Z P., Xu, H. 2016. Size dependent effect of ZnO nanoparticles on endoplasmic reticulum stress signaling pathway in murine liver, *J. Hazard. Mater.* 317 119–126.

- Kushner, D B., Lindenbach, B D., Grdzlishvili, V Z., Noueir, A O., Paul, S M., Ahlquist, P. 2003. Systematic, genome-wide identification of host genes affecting replication of a positive-strand RNA virus, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100 (26) 15764–15769.
- Lee, D K., Park, J E., Kim, M J., Seo, J G., Lee, J H., Ha, N J. 2015. Probiotic bacteria, *B. Longum* and *L. Acidophilus* inhibit infection by rotavirus in vitro and decrease the duration of diarrhea in pediatric patients, *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 39 (2): 237–244.
- Lehtoranta, L., Pitkaranta, A., Korpela, R. 2014. Probiotics in respiratory virus infections, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 33 (8): 1289–1302.
- Lei, W T., Shih, P C., Liu, S J., Lin, C Y., Yeh, T L. 2017. Effect of probiotics and prebiotics on immune response to influenza vaccination in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Nutrients.* 9 (11) 1175.
- Leite AMdO, M A L., Miguel, R S. Peixoto, A S., Rosado, J T., Silva, V M F. 2013. Paschoalin, Microbiological, technological and therapeutic properties of kefir: a natural probiotic beverage, *Braz. J. Microbiol.* 44 (2): 341–349.
- Li, X., Song, Y., Wong, G. Cui, J. 2020. Bat origin of a new human coronavirus: there and back again, *Science China Life Sciences.* 63 (3): 461–462.
- Monteleone, G., Sarzi-Puttini, P C., Ardizzone, S. 2020. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *The Lancet Rheumatology.*
- Moller, N P., Scholz-Ahrens, K E., Roos, N., Schrezenmeir, J. 2008. Bioactive peptides and proteins from foods: indication for health effects, *Eur. J. Nutr.* 47 (4): 171–182.
- Morsy, B M., A.M. Mahmoud, M.I. Zanaty, A. Abdel-Moneim, M.A. Abo-Seif, Beneficial effects of milk kefir in patients with chronic hepatitis C virus infection, *Int. J. Bioassays* 3 (6) (2014) 3086–3091.
- Mousavi, E., Makvandi, M., Teimoori, A., Ataei, A. Ghafari, S., Samarbaf-Zadeh, A. 2018. Antiviral effects of *Lactobacillus crispatus* against HSV-2 in mammalian cell lines, *J. Chin. Med. Assoc.* 81 (3): 262–267.
- Neuman, B W., Kiss, G., Kunding, A H., Bhella, D., Baksh, M F., Connelly, S. et al., 2011. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology, *J. Struct. Biol.* 174 (1):11–22.
- Nielsen, B., Gurakan, G C., Unlu, G. 2014. Kefir: a multifaceted fermented dairy product, *Probiotics Antimicrob Proteins.* 6 (3-4):123–135.
- Nieto-Torres, J.L. DeDiego, M L., Verdia-Baguena, C., Jimenez-Guardeno, J M., Regla-Nava, J A., Fernandez-Delgado, R. et al., 2014. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis, *PLoS Pathog.* 10 (5) e1004077. doi: [10.1371/journal.ppat.1004077](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004077)
- Otles, S., Cagindi, O. 2003. Kefir: A Probiotic Dairy-Composition, Nutritional and Therapeutic Aspects. *Pakistan Journal of Nutrition* 2 (2): 54-59, 2003
DOI: 10.3923/pjn.2003.54.59

- Olaya Galan, N N., Ulloa Rubiano, J C., Velez Reyes, F A., Fernandez Duarte, K P., Salas Cardenas, S P., Gutierrez Fernandez, M F. 2016. In vitro antiviral activity of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium adolescentis* against rotavirus infection monitored by NSP4 protein production, *J. Appl. Microbiol.* 120 (4):1041–1051. [115] D. Starosila, S.
- Parsons, A B., Lopez, A., Givoni, I E., Williams, D E., Gray, C A., Porter, J. et al., 2006. Exploring the mode-of-action of bioactive compounds by chemical-genetic profiling in yeast, *Cell.* 126 (3):611–625.
- Rea, M., Lennartsson, T., Dillon, P., Drinan, F., Reville, W., Heapes, M. et al., 1996. Irish kefir-like grains: their structure, microbial composition and fermentation kinetics, *J. Appl. Bacteriol.* 81 (1): 83–94.
- Radhouani, H., Goncalves, C., Maia, F R., Oliveira, J M., Reis, R L. 2018. Biological performance of a promising Kefiran-biopolymer with potential in regenerative medicine applications: a comparative study with hyaluronic acid, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 29 (8): 124.
- Rimada, P S., Abraham, A G. 2006. Kefiran improves rheological properties of gluconolactone induced skim milk gels, *Int. Dairy J.* 16 (1): 33–39.
- Rodrigues, K L., Caputo, L R G., Carvalho, J C T, Evangelista, J., Schneedorf, J M. 2005. Antimicrobial and healing activity of kefir and kefiran extract, *Int. J. Antimicrob. Agents* 25 (5): 404–408.
- Serafini, F., Turrone, F., Ruas-Madiedo, P., Lugli, G A., Milani, C., Duranti, S. et al., 2014. Kefir fermented milk and kefiran promote growth of *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 and modulate its gene expression, *Int. J. Food Microbiol.* 178: 50–59.
- Simova, E., Beshkova, D., Angelov, A., Hristozova, T., Frengova, G., Spasov, Z. 2002. Lactic acid bacteria and yeasts in kefir grains and kefir made from them, *J. Ind. Microbiology and Biotechnology.* 28 (1): 1–6.
- Shulla, A., Heald-Sargent, T., Subramanya, G., Zhao, J., Perlman, S., Gallagher, T. 2011. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry, *J. Virol.* 85 (2): 873–882.
- Song, J A., Kim, H J., Hong, S K., Lee, D H., Lee, S W., Song, C S. et al., 2016. Oral intake of *Lactobacillus rhamnosus* M21 enhances the survival rate of mice lethally infected with influenza virus, *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 49 (1) 16–23.
- Sturman, L S., Ricard, C., Holmes, K. 1990. Conformational change of the coronavirus peplomer glycoprotein at pH 8.0 and 37 degrees C correlates with virus aggregation and virus-induced cell fusion, *J. Virol.* 64 (6): 3042–3050.
- Sunmola, A A., Ogbole, O O., Faleye, T O C., Adetoye, A., Adeniji, J A., Ayeni, F A., Antiviral potentials of *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus amylovorus*, and *Enterococcus hirae* against selected Enterovirus, *Folia Microbiol (Praha).* 64 (2) (2019) 257–264.

- Panavas, T., Serviene, E., Brasher, J, Nagy, P D. 2005. Yeast genome-wide screen reveals dissimilar sets of host genes affecting replication of RNA viruses, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102 (20): 7326–7331.
- Park, M K., Ngo, V., Kwon, Y M., Lee, Y T., Yoo, S., Cho, Y H. et al., 2013. *Lactobacillus plantarum* DK119 as a probiotic confers protection against influenza virus by modulating innate immunity, *PLoS One* 8 (10) 75368.
- Perlman, S., Netland, J. 2009. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis, *Nat. Rev. Microbiol.* 7 (6): 439–450.
- Pimentel-Nunes, P., Soares, J B., Roncon-Albuquerque Jr., Dinis-Ribeiro, M., Leite-Moreira, AF. 2010. Toll-like receptors as therapeutic targets in gastrointestinal diseases, *Expert Opin. Ther. Targets* 14 (4):347–368.
- Pyrk, K., Berkhout, B., van der Hoek, L. 2007. Identification of new human coronaviruses, *Expert Rev. Anti. Ther.* 5 (2): 245–253.
- Salminen, S., Nybom, S., Meriluoto, J., Collado, M C., Vesterlund, S., El-Nezami, H. 2010. Interaction of probiotics and pathogens—benefits to human health? *Curr. Opin. Biotechnol.* 21 (2) :157–167.
- Sarkar, S. 2007. Potential of kefir as a dietetic beverage—A review. *British Journal of Nutrition*, 109, 280–290.
- Talib, N., Mohamad, N E., Yeap, S K., Hussin, Y., Aziz, M N M., Masarudin, M J. et al. 2019. Isolation and characterization of *Lactobacillus* spp. From kefir samples in Malaysia, *Molecules*. 24 (14): 2606.
- Tratnik, L., Bozanic, R., Herceg, Z., Drgarc, I. 2006. The quality of plain and supplemented kefir from goat's and cow's milk. *International Journal of Dairy Technology*. 59 (1): 40- 46. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0307.2006.00236.x>
- Tortorici, M A., Veessler, D. 2019. Structural insights into coronavirus entry, *Adv. Virus Res.* 105:93–116.
- Vasiljević, D Z., Mansouri, A., Anzi, L., Sordan, R., Stojanović, G.M. 2018. Performance analysis of flexible ink-jet printed humidity sensors based on graphene oxide, *IEEE Sens. J.* 18 (11): 4378–4383.
- Villena, J., Oliveira, M L S., Ferreira, P C., Salva, S., Alvarez, S. 2011. Lactic acid bacteria in the prevention of pneumococcal respiratory infection: future opportunities and challenges, *Int. Immunopharmacol.* 11 (11) :1633–1645.
- Vinderola, C G., Duarte, J., Thangavel, D., Perdigon, G., Farnworth, E., Matar, C. 2005. Immunomodulating capacity of kefir, *J. Dairy Res.* 72 (2): 195–202.
- Vinderola, C G., Pardon, G., Duarte, J., Thangavel, D., Farnworth, E., Matar, C. 2006. Effects of kefir fractions on innate immunity, *Immunobiology*. 211 (3):149–156.
- Wang, Y., Ahmed, Z., Feng, W., Li, C., Song, S. 2008. Physicochemical properties of exopolysaccharide produced by *Lactobacillus kefirifaciens* ZW3 isolated from Tibet kefir, *Int. J. Biol. Macromol.* 43 (3): 283–288.

- Weiss, S R., Navas-Martin, S. 2005. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 69 (4): 635–664.
- Witthuhn, R C., Schoeman, T., Britz, T J. 2004. Isolation and characterization of the microbial population of different South African kefir grains, *Int JDairyTechnol* 57: 33–37.
- World Health Organization. 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance, 13 March 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446> Accessed Jun 06th, 2020
- Yasui, H., Kiyoshima, J., Hori, T., Shida, K. 1999. Protection against influenza virus infection of mice fed *Bifidobacterium breve* YIT4064, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 6 (2): 186–192.
- Yuksekdag, Z. N., Beyatli, Y., & Aslim, B. 2004. Determination of some characteristics coccoid forms of lactic acid bacteria isolated from Turkish kefir with natural probiotic. *LWT – Food Science and Technology*, 37, 663–667. doi:10.1016/j.lwt.2004.02.004
- Zaki, A M., Van Boheemen, S., Bestebroer, T M., Osterhaus, A D., Fouchier, R A. 2012. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia, *N. Engl. J. Med.* 367 (19): 1814–1820.
- Zhang, L., & Liu, Y. 2020. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of Medical Virology*, 92(5), 479–490. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>.
- Zhou, P., Yang, X L., Wang, X G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W. et al., 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin, *Nature*. 579 (7798): 270–273.
- Zolnikova, O. Komkova, I., Potskherashvili, N., Trukhmanov, A., Ivashkin, V. 2018. Application of probiotics for acute respiratory tract infections, *Ital. J. Med.* 12 (1):32–38.
- Zajsek, K., Kolar, M., GORSEK, A. 2011. Characterisation of the exopolysaccharide kefiran produced by lactic acid bacteria entrapped within natural kefir grains, *Int. J. Dairy Technol.* 64 (4): 544–548.