

Efecto de *Lactiplantibacillus plantarum* en un modelo de dolor inflamatorio inducido por formalina en ratas

Ana Victoria Estrada-Estrada,¹ Crystell Guadalupe Guzmán-Priego,² Guadalupe del Carmen Baeza-Flores,³ Karen Elvira García-Sánchez,¹ Leova Pacheco-Gil.^{1*}

¹ Laboratorio de Genómica Microbiana y Biomedicina, ² Laboratorio de Cardiometabolismo, y ³ Laboratorio de Biología Molecular y Biotecnología, División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, México.

ABSTRACT

Effect of *Lactiplantibacillus plantarum* in a model of formalin-induced inflammatory pain in rats

Introduction. Inflammatory pain is a type of adaptive and protective pain caused by tissue damage or infection and mediated by the release of inflammatory factors. Several studies have shown that probiotics, especially those of the *Lactobacillus* genus, can reduce inflammatory and nociceptive factors associated with pain relief.

Objective. To evaluate the antinociceptive effect of *L. plantarum* in a formalin-induced inflammatory pain model.

Methods. Female Wistar rats weighing between 180 and 200 g were used. The animals were divided into two groups (n=4 each): a vehicle group without treatment and a probiotic group treated with *L. plantarum* (1.5×10^8 CFU/mL) orally for six months. At the end of the intervention, the formalin test was performed and the number of flinches of the injected limb was recorded over a 60-minute period. The area under the curve was then calculated, and the groups were compared using Student's t-test.

Results. In phase 1, the group treated with *L. plantarum* showed a lower initial nociceptive response compared to the vehicle group, although this effect was not statistically significant. However, in phase 2, the group treated with the probiotic exhibited consistently fewer flinches over time, indicating an antinociceptive effect of *L. plantarum*.

Conclusions. These results support the hypothesis that *L. plantarum* could be a promising therapeutic alternative for managing acute inflammatory pain by acting through the gut-brain axis.

Historial del artículo

Recibido: 22 ago 2025

Aceptado: 17 abr 2026

Disponible en línea: 1 may 2026

Palabras clave

Probióticos; Nocicepción; Dolor agudo; Modelos animales.

Keywords

Probiotics; Nociception; Acute pain; Animal models.

Copyright © 2026 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia: Leova Pacheco-Gil, Laboratorio de Genómica Microbiana y Biomedicina, División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Av. Gregorio Méndez 2838-A, Col. Tamulté. C.P. 86150. Villahermosa, Tabasco, México.

E-mail: leovapg@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0764-4522>

<https://revistabiomedica.uady.mx>.

RESUMEN

Introducción. El dolor inflamatorio es un tipo de dolor adaptativo y protector, provocado por daño o infección tisular y mediado por la liberación de factores inflamatorios. Diversos estudios han mostrado que los probióticos,

especialmente del género *Lactobacillus*, pueden disminuir los factores inflamatorios y nociceptivos, lo que se asocia con una reducción del dolor.

Objetivo. Evaluar el efecto antinociceptivo de *L. plantarum* en un modelo de dolor inflamatorio inducido por formalina.

Métodos. Se utilizaron ratas Wistar hembras con un peso entre 180 y 200 g, y se dividieron en dos grupos (n=4 cada uno): un grupo vehículo sin tratamiento y un grupo probiótico tratado con *L. plantarum* (1.5×10^8 UFC/mL) por vía oral durante seis meses. Al finalizar la intervención, se realizó la prueba de formalina y se registró el número de contracciones en la pata inyectada durante 60 minutos. Luego se calculó el área bajo la curva y se compararon los grupos mediante la prueba t de Student.

Resultados. En la fase 1, el grupo tratado con *L. plantarum* mostró menor respuesta nociceptiva inicial en comparación con el grupo vehículo, aunque este efecto no fue significativo. Sin embargo, en la fase 2, el grupo tratado con el probiótico presentó un menor número de contracciones a lo largo del tiempo, lo que indica un efecto antinociceptivo de *L. plantarum*.

Conclusiones. Estos resultados apoyan la hipótesis de que *L. plantarum* podría representar una alternativa terapéutica prometedora que coadyuve en el manejo del dolor agudo inflamatorio actuando a través del eje intestino-cerebro.

INTRODUCCIÓN

El dolor se define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial” (1). Tiene diversos criterios para su clasificación; en este sentido, puede clasificarse en función de la duración (dolor agudo o crónico) (2), del mecanismo fisiopatológico (dolor nociceptivo, inflamatorio o patológico) (3) y según la etiología o el sitio anatómico donde se ubique (4).

El dolor inflamatorio, un tipo de dolor adaptativo y protector, se produce por daño o infección tisular. Este proceso está regulado por la liberación de factores inflamatorios (p. ej., trifosfato de adenosina [ATP], prostaglandinas [PG], bradicinina, citocinas proinflamatorias, etc.) y por la activación del sistema inmunitario (3, 4). Los nociceptores periféricos pueden ser activados por diversas citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que

puede provocar dolor agudo. De igual manera, estas citocinas pueden modificar la sensibilidad de las fibras aferentes primarias y favorecer la aparición de hiperalgesia (5, 6).

Diversos estudios han demostrado los beneficios del uso de probióticos en enfermedades infecciosas y no infecciosas, incluyendo la inflamación y el dolor; esto se debe a que colaboran en el mantenimiento del equilibrio de la microbiota intestinal, al regular el incremento de bacterias benéficas y la disminución de bacterias dañinas (7, 8). Se ha evidenciado que el desequilibrio de la microbiota intestinal (disbiosis) puede influir en la respuesta inmunológica al aumentar la sensibilización de los nociceptores y al disminuir el umbral del dolor (8). Múltiples estudios sobre el efecto de los probióticos, incluidos los del género *Lactobacillus*, prueban que estos pueden disminuir varios factores inflamatorios y mediadores nociceptivos, lo que se correlaciona positivamente con una disminución de los síntomas de artritis (9). En un ensayo controlado aleatorizado se demostró que la administración de la cepa probiótica *Lactiplantibacillus plantarum* (*L. plantarum*), anteriormente conocida como *Lactobacillus plantarum*, redujo la intensidad del dolor abdominal en pacientes con síndrome del intestino irritable (10). En un modelo de artritis inducida por el adyuvante de Freund (CFA) se determinó que el uso de probióticos puede contribuir a la reducción del edema, la atenuación de la hiperalgesia y la disminución de los niveles séricos de algunas citocinas proinflamatorias, así como a la disminución de la actividad de p38MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógenos), y al aumento de la expresión de MOR (receptores μ opioides) (6). Se ha reportado en diversos estudios, tanto en modelos animales como en humanos, que el género *Lactobacillus* posee propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias, donde se ha observado su capacidad para regular la expresión de citocinas inflamatorias, células del sistema inmunológico e inhibir la expresión de TNF- α y NF- κ B (11). De acuerdo con las consideraciones anteriores, el objetivo del presente estudio es evaluar el efecto antinociceptivo de *L. plantarum* en un modelo de dolor inflamatorio inducido por formalina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

Se utilizaron ratas Wistar hembras, con un peso entre 180 y 200 g, procedentes de la Unidad de Producción, Cuidado y Experimentación Animal (UPCEA) de la División Académica de Ciencias de la Salud (DACS) de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT). Se mantuvieron en ciclos alternos de luz/oscuridad de 12 h y a una temperatura constante de $22 \pm 1^\circ\text{C}$. Todas recibieron alimentos y líquidos “*ad libitum*” previos a la administración de formalina.

Cepa probiótica

La cepa de *L. plantarum* fue recuperada en el Laboratorio de Genómica Microbiana y Biomedicina de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. La identificación taxonómica se realizó en el laboratorio de Bacteriología médica de la Escuela Nacional en Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, mediante análisis de espectrometría de masas. A lo largo de este estudio, la bacteria se recuperó y se cultivó periódicamente en caldo Man Rogosa Sharp (MRS) Sigma-Aldrich a 37°C durante 48 horas. A partir de cada cultivo se preparó una suspensión fresca para cada administración; para ello, se realizaron 3 lavados con NaCl al 0.9% y con apoyo de un espectrofotómetro se ajustó a una concentración final de 1.5×10^8 unidades formadoras de colonias (UFC)/mL en agua estéril.

Prueba de formalina

Para este estudio se utilizó una adaptación de la prueba de formalina descrita por Tjølsen *et al.* (12). Las ratas se aclimataron en cilindros rodeados de espejos durante 45 minutos previos al inicio de la prueba. Posteriormente, se inyectaron 50 μL de formalina al 1% por vía subcutánea en la región dorsal de la pata trasera derecha. Seguidamente, las ratas fueron devueltas a los cilindros y se observó la respuesta nociceptiva (contracciones de la pata inyectada). Esta respuesta se registró durante 1 minuto, en intervalos de 5 minutos, hasta completar 60 minutos. La reducción de las contracciones se consideró un efecto antinociceptivo.

Diseño experimental

Las ratas se dividieron en dos grupos, un grupo vehículo ($n=4$) y un grupo probiótico ($n=4$). Al grupo probiótico se le administró por vía oral 1.5×10^8 UFC de *L. plantarum* (1 mL/día) 3 veces a la semana durante 6 meses. Al grupo vehículo se le administró agua estéril (1 mL/día) 3 veces a la semana. Al finalizar los 6 meses de administración, se realizó en ambos grupos, la prueba de formalina (Figura 1).

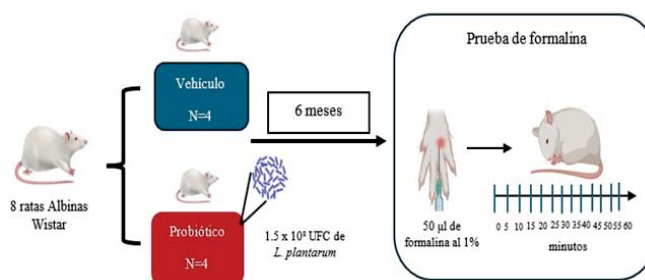


Figura 1. Diseño experimental. Los animales se dividieron en dos grupos de cuatro animales cada uno: el grupo vehículo, al que se le administró vía oral agua estéril (1 mL/día) 3 veces a la semana, y el grupo probiótico, que recibió vía oral 1.5×10^8 UFC de *L. plantarum* (1 mL/día) 3 veces a la semana durante 6 meses. Al cabo de los 6 meses de administración del vehículo o probiótico se realizó la prueba de formalina.

Análisis estadístico

Los resultados experimentales se expresan como la media $\pm$ error estándar de la media (SEM) de cuatro ratas por grupo. Se construyó un curso temporal que mostró el número de contracciones de la pata inyectada en función del tiempo, y se calculó el área bajo la curva (ABC) mediante el método trapezoidal. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante la prueba t de Student, comparando el ABC. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. El análisis estadístico se realizó con el programa GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, CA).

Consideraciones éticas

Todos los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con los Lineamientos para la Investigación del Dolor Experimental en Animales (13) y con las especificaciones mexicanas para el uso de animales de laboratorio (NOM-062-ZOO-1999). Asimismo, el

proyecto está registrado ante la Comisión Institucional de Ética en Investigación de la UJAT, bajo el folio UJAT-CIEI-2024-099.

RESULTADOS

En la Figura 2 se observa el curso temporal de la respuesta nociceptiva de los animales de ambos grupos tras la administración de 50 μ l de formalina al 1% por vía subcutánea en la superficie dorsal de la pata trasera derecha. Después de la inyección de formalina, se inició la fase 1, con una duración aproximada de 10 minutos, durante la cual se observó un comportamiento característico de dolor: lamer, contraer y sacudir la pata afectada; no obstante, para fines de este estudio se evaluó la conducta de contracción como indicador nociceptivo a lo largo de 60 minutos.

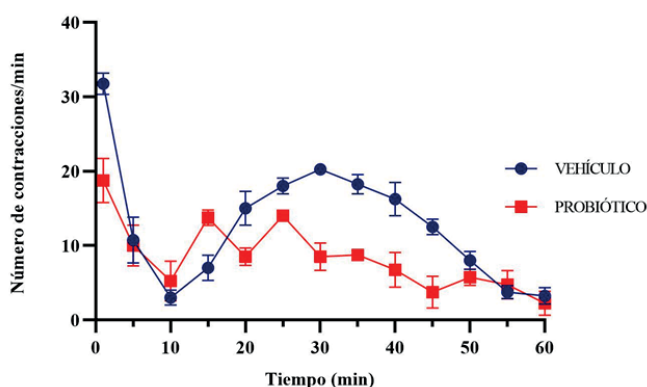


Figura 2. Efecto de la administración de *L. plantarum* (probiótico) en la prueba de formalina. Curso temporal del comportamiento de las contracciones después de la administración de *L. plantarum* durante 6 meses en la prueba de formalina al 1%. Los gráficos representan medias $\pm$ SEM; $n = 4$ animales por grupo.

Durante la primera fase, el grupo control alcanzó un pico máximo más alto que el grupo tratado con *L. plantarum* (32 ± 1.43 vs 19 ± 2.95); no obstante, posteriormente presentaron un comportamiento similar al término de la fase 1. Los resultados obtenidos en esta fase indicarían que la administración de *L. plantarum* atenúa el inicio de la fase 1. Posteriormente, se registró un periodo corto de analgesia (interfase); durante este periodo, ambos grupos alcanzaron valores mínimos en el

número de contracciones/min. Al término de este, se inició la fase 2, con una duración aproximada de 50 min. Durante esta fase, el grupo control mostró un aumento constante en el número de contracciones/min durante 30 min; posteriormente, se registró una disminución gradual de dicho número. En el caso del grupo probiótico, se observó una disminución del número de contracciones que se mantuvo a lo largo de toda esta fase.

Para determinar si existía una diferencia significativa en la respuesta nociceptiva, se calculó el ABC de las fases 1 y 2. En la figura 3A, se observa que, a pesar de que hubo una disminución al inicio de la fase 1 en el grupo probiótico, los resultados del ABC muestran que la administración de *L. plantarum* no mostró efectos significativos sobre la respuesta nociceptiva con respecto al grupo que solo recibió el vehículo ($p > 0.05$). Sin embargo, en la fase 2 el grupo tratado con el probiótico durante 6 meses registró una respuesta nociceptiva menor que el grupo vehículo ($p < 0.01$). Asimismo, en la figura 3B se aprecia que el grupo que recibió *L. plantarum* presentó una respuesta antinociceptiva del 35.93 ± 5.58 %, mientras que el grupo que recibió el vehículo no presentó un efecto antinociceptivo significativo (-0.07 ± 3.37 %). Estos resultados, en conjunto, pueden sugerir que *L. plantarum* podría disminuir la respuesta nociceptiva, especialmente en la fase 2 del modelo de formalina.

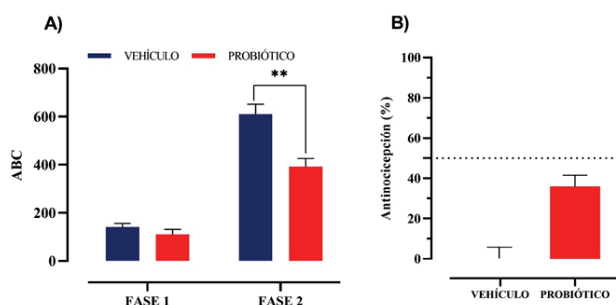


Figura 3. ABC de ambas fases de la prueba y del efecto antinociceptivo. **A)** En la fase 1 de la prueba, el grupo que recibió el vehículo y el grupo tratado con *L. plantarum* no presentan diferencias significativas. No obstante, se observa un efecto claro de *L. plantarum* en la fase 2 ($p < 0.01$). **B)** Se calculó el porcentaje de antinocicepción en la fase 2 en el grupo que recibió *L. plantarum*; se aprecia un efecto del 35.93%. Los gráficos representan medias $\pm$ SEM. Prueba t de Student; $n=4$ animales por grupo.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que la administración prolongada de *L. plantarum* ejerce un efecto antinociceptivo selectivo en el modelo de dolor inflamatorio inducido por formalina en ratas. La ausencia de efectos significativos en la fase 1 sugiere que este probiótico no interfiere con la transmisión del dolor agudo mediado por nociceptores, lo cual es consistente con su mecanismo de acción propuesto centrado en la modulación de procesos inflamatorios (14, 15).

La investigación reciente sugiere que la microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en procesos fisiológicos y patológicos; además, se han descrito los posibles beneficios de la modulación de la microbiota intestinal mediante la suplementación con probióticos sobre la percepción del dolor (16). La administración de suplementos probióticos ha demostrado tener efectos analgésicos en diversos modelos experimentales de dolor, como los de dolor inflamatorio (8, 17, 18) y de dolor neuropático (19, 20), mediante distintos mecanismos.

El efecto observado por *L. plantarum* en la fase 2 de la prueba de formalina podría sugerir que está relacionado con propiedades antiinflamatorias y moduladoras a nivel central, más que con la nocicepción aguda. *L. plantarum* es una cepa probiótica ampliamente reconocida por sus efectos moduladores sobre la respuesta inmunológica y la microbiota intestinal (21). Estudios enfocados en el dolor producido por enfermedades como el síndrome de intestino irritable (SII) y la osteoartritis (OA) han reportado que la suplementación con *L. plantarum* reduce significativamente la intensidad del dolor, principalmente al modular la disminución de los niveles de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β (10, 22, 23). El aumento de citocinas inflamatorias se ha asociado con un aumento de la activación de la microglía y la sensibilización de las neuronas nociceptoras, y, por consiguiente, la aparición de hiperalgesia (24).

Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos por la microbiota intestinal también han demostrado tener un efecto sobre la modulación de la respuesta dolorosa e inflamatoria (16). Entre los

AGCC se encuentran el acetato, el propionato y el butirato, productos de la fermentación anaeróbica de los alimentos (25). En un estudio en el que evaluaron el dolor neuropático, hallaron que la administración de *L. plantarum* disminuyó el dolor producido por lesión por constricción crónica, probablemente debido al aumento en la producción de AGCC y la liberación de citocinas antiinflamatorias (19). Se ha descrito que los AGCC disminuyen el dolor por diversos mecanismos que incluyen la activación de receptores acoplados a proteínas G como GPR41 y GPR43; la activación de estos receptores contribuye a la regulación de la respuesta inmunitaria e inflamatoria excesiva (16, 26). Se ha reportado que la activación de GPR41 por los AGCC también puede promover la inhibición de la histona desacetilasa (HDAC) y aumentar la producción de IL-22 en cultivos celulares de linfocitos T CD4⁺ (27).

Además, se ha reportado que algunas cepas probióticas son capaces de inducir la producción de neurotransmisores como el ácido γ -aminobutírico (GABA) mediante descarboxilación de L-glutamato mediada por la enzima ácido glutámico-descarboxilasa (GAD) (28). GABA es un neurotransmisor inhibitorio que induce hiperpolarización de las neuronas postsinápticas y reduce la excitabilidad neuronal, por lo que el aumento de GABA suele asociarse con una disminución del dolor (16). Por ejemplo, se reportó que la administración de *Lactococcus lactis* NCDO2118 induce la producción de GABA y disminuye la percepción del dolor visceral asociado a la hipersensibilidad visceral en ratas Wistar (28). Varios estudios han reportado que diferentes cepas de *L. plantarum*, como *L. plantarum* P3002 y *L. plantarum* L5, pueden producir GABA (29, 30). Estos hallazgos respaldan el papel importante que desempeña *L. plantarum* en la regulación del dolor. Los resultados obtenidos en este trabajo concuerdan con lo reportado por otros investigadores, quienes han observado que la administración de probióticos contribuye a reducir la percepción del dolor en otros modelos experimentales. Por ello, sugerimos que la administración de *L. plantarum* podría considerarse una alternativa terapéutica complementaria para el

manejo del dolor asociado a un factor inflamatorio. No obstante, es necesario realizar una mayor investigación para conocer los mecanismos y las vías de señalización implicados en este efecto. Además, es importante mencionar que este trabajo es uno de los primeros en explorar el efecto de una cepa probiótica (*L. plantarum*) en un modelo de formalina.

Sin embargo, es importante reconocer que esta investigación tiene limitaciones, principalmente el hecho de que el estudio se realizó en animales y extrapolar estos resultados a humanos podría verse afectado por la dosis, el tiempo de intervención, así como el tipo de cepa utilizada. De igual manera, la variabilidad individual de la microbiota intestinal y la patología que se pretende tratar pueden influir en el efecto del probiótico sobre la nocicepción.

CONCLUSIÓN

Estos resultados apoyan la hipótesis de que *L. plantarum* podría representar una alternativa terapéutica prometedora que coadyuve en el manejo del dolor agudo inflamatorio actuando a través del eje intestino-cerebro. La duración prolongada del tratamiento parece ser crucial para lograr efectos terapéuticos significativos, sugiriendo la necesidad de modificaciones sostenidas en la microbiota intestinal para obtener beneficios antihiperálgicos.

REFERENCIAS

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, *et al*. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep;161(9):1976-82. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
2. Afridi B, Khan H, Akkol EK, Aschner M. Pain Perception and Management: Where do We Stand? *Curr Mol Pharmacol*. 2021 Dec;14(5):678-88. doi: 10.2174/1874467213666200611142438.
3. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest*. 2010 Nov;120(11):3742-4. doi: 10.1172/jci45178.
4. Souza Monteiro de Araujo D, Nassini R, Geppetti P, De Logu F. TRPA1 as a therapeutic target for nociceptive pain. *Expert Opin Ther Targets*. 2020 Oct;24(10):997-1008. doi: 10.1080/14728222.2020.1815191.
5. Zhang X, Zhu L, Wang X, Xia L, Zhang Y. Advances in the role and mechanism of miRNA in inflammatory pain. *Biomed Pharmacother*. 2023 May;161:114463. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114463.
6. Shadnouch M, Nazemian V, Manaheji H, Zaringhalam J. The Effect of Orally Administered Probiotics on the Behavioral, Cellular, and Molecular Aspects of Adjuvant-Induced Arthritis. *Basic Clin Neurosci*. 2018 Sep;9(5):325-36. doi: 10.32598/bcn.9.5.325.
7. Yadav MK, Kumari I, Singh B, Sharma KK, Tiwari SK. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022 Jan;106(2):505-21. doi: 10.1007/s00253-021-11646-8.
8. Rahman SO, Bariguan F, Mobasheri A. The Potential Role of Probiotics in the Management of Osteoarthritis Pain: Current Status and Future Prospects. *Curr Rheumatol Rep*. 2023 Dec;25(12):307-26. doi: 10.1007/s11926-023-01108-7.
9. Moyseos M, Michael J, Ferreira N, Sophocleous A. The Effect of Probiotics on the Management of Pain and Inflammation in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Nutrients*. 2024 Jul;16(14):2243. doi: 10.3390/nu16142243.
10. Martoni CJ, Srivastava S, Damholt A, Leyer GJ. Efficacy and dose response of *Lactiplantibacillus plantarum* in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2023 Jul;29(28):4451-65. doi: 10.3748/wjg.v29.i28.4451.
11. Un-Nisa A, Khan A, Zakria M, Siraj S, Ullah S, Tipu MK, *et al*. Updates on the Role of Probiotics against Different Health Issues: Focus on *Lactobacillus*. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec;24(1):142. doi: 10.3390/ijms24010142.
12. Tjølsen A, Berge O-G, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain*. 1992 Oct;51(1):5-17. doi: 10.1016/0304-3959(92)90003-t.
13. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*. 1983 Jun;16(2):109-10. doi: 10.1016/0304-3959(83)90201-4.
14. López-Cano M, Fernández-Dueñas V, Llebaria A, Ciruela F. Formalin Murine Model of Pain. *Bio Protoc*. 2017 Dec;7(23):e2628. doi: 10.21769/BioProtoc.2628.
15. Abboud C, Duveau A, Bouali-Benazzouz R, Massé K, Mattar J, Brochoire L, *et al*. Animal models of pain: Diversity and benefits. *J Neurosci Methods*. 2021 Jan 15;348:108997. doi: 10.1016/j.jneumeth.2020.108997.
16. Ren H, Cao B, Xu Q, Zhao R, Li H, Wei B. Role of microbiota in pain: From bench to bedside. *iMetaOmics*. 2025 Feb;2(1):e58. doi: 10.1002/imo2.58.
17. Oh DK, Na HS, Jhun JY, Lee JS, Um IG, Lee SY, *et al*. *Bifidobacterium longum* BORI inhibits pain behavior and chondrocyte death, and attenuates osteoarthritis progression. *PLoS One*. 2023 Jun;18(6):e0286456. doi: 10.1371/journal.pone.0286456.
18. Amdekar S, Singh V. Studies on anti-inflammatory and analgesic properties of *Lactobacillus rhamnosus* in

- experimental animal models. *J Complement Integr Med*. 2016 Jun;13(2):145-50. doi: 10.1515/jcim-2015-0087.
19. Huang C-T, Wang L-K, Lue J-H, Chen S-H, Tsai Y-J. Lactobacillus Plantarum intake mitigates neuropathic pain behavior via enhancing macrophage M2 polarization in a rat model of peripheral neuropathy. *Biomed Pharmacother*. 2024 Jun;175:116769. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116769
20. Wang X, Chen Y, Qian S, Kong J, Su Z, Wang Q, et al. Compound Probiotics Improve Neuropathic Pain Prognosis in a Murine Model of Chronic Constriction Injury. *J Pain Res*. 2024 Dec;17:4213-21. doi: 10.2147/JPR.S486259.
21. Chatsirisakul O, Leenabanchong N, Siripaopradit Y, Chang C-W, Buhngamongkol P, Pongpirul K. Strain-Specific Therapeutic Potential of Lactiplantibacillus plantarum: A Systematic Scoping Review. *Nutrients*. 2025 Mar;17(7):1165.
22. Lin YY, Wu CY, Tsai YS, Chen CC, Chang TC, Chen LC, et al. The joint protective function of live- and dead-Lactobacillus plantarum GKD7 on anterior cruciate ligament transection induces osteoarthritis. *Aging (Albany NY)*. 2024 Sep;16(18):12559-73. doi: 10.18632/aging.206101.
23. Kaźmierczak-Siedlecka K, Daca A, Folwarski M, Witkowski JM, Bryl E, Makarewicz W. The role of Lactobacillus plantarum 299v in supporting treatment of selected diseases. *Cent Eur J Immunol*. 2021 Jan;45(4):488-93. doi: 10.5114/ceji.2020.101515.
24. Amaral FA, Sachs D, Costa VV, Fagundes CT, Cisalpino D, Cunha TM, et al. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Feb;105(6):2193-7. doi: 10.1073/pnas.0711891105.
25. Mansuy-Aubert V, Ravussin Y. Short chain fatty acids: the messengers from down below. *Front Neurosci*. 2023 Jul;17:1197759. doi: 10.3389/fnins.2023.1197759.
26. Sashide Y, Takeda M. Gut microbiota-derived short-chain fatty acid suppresses the excitability of rat nociceptive secondary neurons via G-protein-coupled receptor 41 signaling. *Mol Pain*. 2025 Feb;21:17448069251320233. doi: 10.1177/17448069251320233.
27. Yang W, Yu T, Huang X, Bilotta AJ, Xu L, Lu Y, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun*. 2020 Sep;11(1):4457. doi: 10.1038/s41467-020-18262-6.
28. Laroute V, Beaufrand C, Gomes P, Nouaille S, Tondereau V, Daveran-Mingot ML, et al. Lactococcus lactis NCDO2118 exerts visceral antinociceptive properties in rat via GABA production in the gastro-intestinal tract. *Elife*. 2022 Jun;11:e77100. doi: 10.7554/eLife.77100.
29. Casertano M, Dekker M, Valentino V, De Filippis F, Fogliano V, Ercolini D. Gaba-producing lactobacilli boost cognitive reactivity to negative mood without improving cognitive performance: A human Double-Blind Placebo-Controlled Cross-Over study. *Brain Behav Immun*. 2024 Nov;122:256-65. doi: 10.1016/j.bbi.2024.08.029.
30. Zhong H-J, Wang S-Q, Zhang R-X, Zhuang Y-P, Li L, Yi S-Z, et al. Supplementation with high-GABA-producing Lactobacillus plantarum L5 ameliorates essential tremor triggered by decreased gut bacteria-derived GABA. *Transl Neurodegener*. 2023 Dec;12(1):58. doi: 10.1186/s40035-023-00391-9.