

Testedzés hatása a humán mikrobiomra

Doktori tézisek

Bábszky Gergely Zsolt

Magyar Testnevelési és Sporttudományi Egyetem
Sporttudományok Doktori Iskola



MAGYAR TESTNEVELÉSI
ÉS SPORTTUDOMÁNYI
EGYETEM
BUDAPEST

Témavezető: Dr. Radák Zsolt egyetemi tanár, DSc

Hivatalos bírálók: Dr. Sydó Nóra egyetemi adjunktus, PhD
Dr. Vágó Hajnalka egyetemi tanár, PhD

Budapest

2024

1. Bevezetés

A 2019-ben megjelenő és Magyarországra 2020-ban betörő koronavírus járvány a XXI. század első olyan pandémiája, melyet minden túlzás nélkül világszintű egészségügyi krízishelyzetként lehet elkönyvelni. Az emberi szervezet nap mint nap ki van téve különféle patogének támadásainak és évről évre, de akár hónapról hónapra is törnek ki járványok a földön. 2009-ben például az influenza H1N1 variánsa kapott kiemelt figyelmet, tekintve, hogy nagyobb pandémiát okozott, illetve ezen altípus különösen virulens törzse volt felelős a hírhedt 1918-as spanyolnátháért, mely becslések szerint több mint 50 millió ember életét követelte.

A vírus gyors terjedése, valamint patológiájáról rendelkezésre álló csekély ismeretanyag, továbbá a vakcinák hiánya számos a XX.-XXI. században példátlan intézkedések sokaságát eredményezte. A szociális távolságtartás, a maszkviselési kötelezettség, a gyülekezési és a kijárási korlátozások mellett a házi karantén bevezetése is az új betegek számának mérséklését volt hivatott elősegíteni. Másik szempontból nézve a cél az volt, hogy egy időben minél több egészséges (vagy legalább enyhe tüneteket produkáló) ember legyen a populációban, hiszen a kórházi ellátásra szorulókat csökkenteni kellett, ezzel elkerülve az egészségügyi rendszer túlterhelését.

Már a koronavírus pandémia elején jelentek meg olyan hírek, miszerint az idősebb korcsoportokban, illetve a valamilyen más krónikus, például szív és érrendszeri- vagy cukorbetegségben szenvedő fertőzött egyének között magasabb a mortalitás. Továbbá feltehetőleg az obez, alacsony fitességi mutatókkal rendelkező emberek túlélési esélyei elmaradnak az átlagos tápláltságú alanyokétól. Egy friss tanulmány pedig kimutatta, hogy az alacsony fizikai aktivitású fertőzöttek között majdnem négyszer nagyobb a fatális kimenetelű betegség esélye (OR 3.9) a magas fizikai aktivitású csoporthoz viszonyítva. Ezen információk azt sugallják, hogy a többet mozgó, fittebb, nagyobb élettani tartalékokkal rendelkező, egészséges egyének valószínűleg ellenállóbbak a koronavírussal és talán más fertőző megbetegedésekkel szemben is.

A jogosan felmerülő kérdés, hogy milyen változók mentén tudjuk definiálni a fent említett „egészséget” vagy „élettani tartalékot”. A rendszeres testedzés és a fizikai aktivitás

ugyanis sokkal komplexebb adaptációs folyamatokat látszik indukálni, mint azt 15-20 évvel ezelőtt gondoltuk volna. A kardiovaszkuláris rendszer és a vázizom jólismert adaptációs folyamatain túl az utóbbi időben a tápcsatornában élő mikroorganizmusokról is kimutatták, hogy reagálnak a testedzésre. A mikrobiom összetétele pedig kapcsolatba hozható immunfolyamatokkal, melyek kulcsfontosságú szerepet töltenek be a COVID-19 fertőzés folyamán, illetve a betegség kimenetelének súlyosága is sokszor az egyéni immunválaszok modulációjához köthető (citokin vihar). Érdekes kérdés, hogy a mikrobiom faji összetétele miként reagál a COVID-19 fertőzésre, illetve edzett csoportoknál kimutatható-e bármilyen előnyös bélrendszeri mikrobiológiai státusz, például nagyobb faji diverzitás, ami esetleg összefüggésbe hozható a betegség enyhébb lefolyásával. Lehet-e a mikrobiom összetételt az edzettséggel kapcsolatba hozni, illetve milyen fitsségi vagy egészségi mutatók változása mozog együtt a különböző baktérium taxonokkal?

2. Célkitűzések

Korábbi kutatások során számos mikrobiomot befolyásoló tényezőt fedeztek fel. A korábban említett kutatásokra hivatkozva és azokon túlmutatva szeretnénk bemutatni a vírusfertőzés és a rendszeres testedzés mikrobiomra gyakorolt hatását. A vírus gyors és globális terjedése okán vizsgálatokra van szükség a megelőző és terápiás eszközök kifejlesztése érdekében. Ebben a tekintetben a SARS-CoV-2 fertőzés immunopatológiájával foglalkozó kezelések kaptak fő hangsúlyt. A vírussal fertőzött személyek közül az étrend, a táplálkozás, az életkor, a nem, az egészségi állapot, az életmód és a környezeti tényezők nagy mértékben befolyásolják a koronavírus fertőzés lefolyását, az enyhe tünetektől egészen a halálig. Az esetleges táplálkozási, életmódbeli és környezeti kockázatok körültekintő vizsgálata és a megfelelő kockázatkezelési stratégiák kialakítása, a koronavírus járvány kezelésének fontos része. Doktori disszertációmiban foglalt vizsgálatok célja, hogy választ kapjunk arra a kérdésre, hogy a sportolók és nem sportolók mikrobiomja szerepet játszik-e abban, hogy az edzett szervezet miként esik át a koronavírus fertőzésen, illetve az edzettségi/fittségi, illetve egészségi mutatók statisztikai kapcsolatban állnak-e a mikrobiom összetételével. A mikrobiom vizsgálat eredményei fontosak lehetnek majd az egyéni immunválasz megértésében, sőt később az immunválasz hatékonyságának javításában, vagy az egyéni terhelhetőség testre szabásában is.

Korábbi kutatásokat alapul véve, feltételezésünk szerint az edzett emberek mikrobiomja el fog térni az edzetlen résztvevők mikrobiomjától, valamint a gyógyult alanyok bél mikrobiom összetétele el fog térni a betegség kezdetekor vett mikrobiom minta összetételétől. További feltételezésünk szerint a mikrobiom szerepet játszik abban, hogy az edzett szervezet könnyebben esik-e át a COVID-19 betegségen.

Egy másik kutatáson belül, mely disszertációm részét képezi, arra a kérdésre kerestünk választ, hogy az első kutatásban megfogalmazott nominális „edzett”, illetve „edzetlen” kategóriákat jellemző mikrobiológiai státusz tovább finomítható-e valamely fittségi vagy egészségi marker mentén. A különböző sportolók ugyanis sokszor eltérő fittségi mutatókkal rendelkeznek, így feltételezhető, hogy a mikrobiológias összetétel is ezen mutatók mentén mutat kapcsolatokat.

Jelen vizsgálatot azon hipotézis tesztelésére terveztük, hogy:

1. Feltételezzük, hogy a hosszmetzeti mintán az edzett emberek bél mikrobiom összetétele el fog térni az edzetlen résztvevők bél mikrobiom összetételétől (Babszky és mtsai 2021).
2. Feltételezzük, hogy a hosszmetzeti mintán a gyógyult alanyok bél mikrobiom összetétele el fog térni a betegség kezdetekor vett mikrobiom összetételétől (Babszky és mtsai 2021).
3. Feltételezzük, hogy a hosszmetzeti mintán a mikrobiom szerepet játszik abban, hogy az edzett szervezet könnyebben esik-e át a COVID-19 víruson (Babszky és mtsai 2021).
4. Feltételezzük, hogy keresztmetzeti mintán a fittségi és egészségi mutatók szignifikáns kapcsolatban állnak a bél mikrobiom különböző baktérium taxonjainak abundanciájával (Torma és mtsai 2024).

3. Anyag és módszer

3.1. A COVID-19 betegségen átesett hosszmetzeti vizsgálat alanyai

A hosszmetzeti vizsgálatban húsz aktív, versenyző atlétát vizsgáltunk, akik a hazai nemzeti bajnokság első és második osztályában versenyeztek (16 férfi és 4 nő), $24,15 \pm 4,7$ év volt az életkoruk, valamint 20 ülő életmódot folytató, nem sportoló alanyt (15 férfi és 5 nő), akiknek $27,75 \pm 7,5$ év volt az életkoruk. Mindkét csoport minden tagját COVID-19-re pozitív PCR-teszttel diagnosztizáltak. A jelen vizsgálat idején Magyarországon a fertőzés jelentős részét a COVID-19 vírus B.1.1.7 variánsa okozta, amelyet először Délkelet-Angliában szekvenáltak, és α variánsnak neveztek.

A sportoló és ülő munkát folytató kategóriába való besorolás a heti edzésszám alapján, valamint a saját sportág hazai osztályának szintje alapján történt. Élősportoló csoportba azok kerültek, akik az adott sportág első vagy másodosztályában sportoltak. Nem sportoló csoportba, pedig akik nem sportoltak (heti edzés óraszámuk nem haladja meg a 2,5 órát. WHO: Physical Activity and Adults meghatározása alapján). Mindkét csoportba tartozó alanyokat felkértük, hogy adjanak információt testmozgási és táplálkozási szokásaikról, valamint a tapasztalt COVID-19 tüneteik súlyosságáról.

A 4 tüneti csoport a következő volt:

- 1. csoport: Molekuláris biológia módszerekkel (PCR) igazolt COVID-19 fertőzés, de tünetek nincsenek;
- 2. csoport: Enyhén súlyos betegség;
- 3. csoport: Közepesen súlyos betegség;
- 4. csoport: Súlyos betegség.

A 3-as és 4-es csoportba eleinte senki nem került, viszont a vizsgálat közben 2 fő sportoló kórházi kezelést igényelt. Kétoldali tüdőembóliát diagnosztizáltak náluk, őket a vizsgálat közben áthelyeztük a 4-es csoportba.

Táplálkozási kérdőív kitöltése az első és a második mintavételkor is történt. Első mintavételkor az első mintavételt megelőző 1 hónap táplálkozási szokásaira kérdeztünk

rá, a második táplálkozási kérdőívben pedig a 2 mintavétel közötti időszak táplálkozási szokásaira voltunk kíváncsiak, hiszen a mikrobiom összetételt a testmozgás, az életkor és számos tényező mellett a táplálkozás is nagy mértékben befolyásolja. Food Frequency Questionnaires (FFQ) kérdőívet alkalmaztunk, hazánk táplálkozási szokásaihoz igazítva. A kérdőívben diszkrét skálán gyakorisági változókra kérdeztünk rá.

3.1.1. Székletmintavétel a hosszmetzeti vizsgálat során

A bél mikrobiom összetételt székletmintából határoztuk meg 16s rRNS DNS szekvencia analízis segítségével.

A székletmintákat két-három nappal a COVID-19 PCR-teszttel történő diagnosztizálása után, és három héttel a negatív COVID-19 PCR-teszt után gyűjtöttük. Az alanyok maguk végezték otthonukban a székletmintavételt. A gyűjtést követő egy órán belül felvettük a mintát, majd -80 °C fokon tároltuk az elemzésig. A DNS-kivonáshoz 100 mg-os székletmintákat használtunk. A székletminta begyűjtése során gondoskodtunk a megfelelő védőruházatról és a kontakt elkerüléséről, az adott járványhelyzeti korlátozások betartása mellett.

Telefonos, illetve internetes egyeztetés után a megfelelő védőfelszerelésben eljuttattuk a széklettartályt, valamint a kutatási tájékoztatót és a beleegyező nyilatkozatot a karantén helyszínére. Leraktuk a bejárat elé és mikor távoztunk, a vizsgálati személy átvette azt. A vizsgálati személyek megfelelő védőfelszerelésben írták alá a dokumentumokat. A folyamatot maszkban, kesztyűben végeztük mi is és minden mintavétel után fertőtlenítettük a tároló dobozt és a kezünket is.

Amint megtörtént a minta tartályba helyezése, felvettük a jelentkezőkkel a kapcsolatot, és a házi karantén ajtaja elé egy szárazjeget tartalmazó dobozt helyeztünk. Távozásunk után a dobozba helyezték a mintát és értesítették, hogy mehetünk érte. Amint ez megtörtént legfeljebb 24 órán belül a vizsgáló laborba vittük a mintákat, ahol a megfelelő járványügyi intézkedések betartásával elvégeztük az elemzést.

A 2. székletminta vétele a két hét házi karantén elteltétől számított 3 hét után történt a fent említett módon.

3.2. A keresztmetszeti vizsgálatban résztvevő veterán sportolók leírása, a fittségi és az egészségi státusz indikátorok felvétele

A keresztmetszeti vizsgálat alanyai a 2019-es velencei World Rowing Masters Regatta résztvevői közül kerültek ki. A mintagyűjtés folyamata a hosszmetzeti vizsgálattal megegyező módon történt a járványhelyzeti protokollt leszámítva.

Összesen 80 önkéntes szolgáltatott mintát. A mintaadók kora 38-84 éves kor között mozgott, melyből 33 férfi, valamint 47 nő volt. Átlag életkoruk $62,9 \pm 9,65$ év volt (férfiak átlag életkora $63,1 \pm 11,25$, nők átlag életkora $62,9 \pm 8,48$ év).

Ezen vizsgálatban arra voltunk kíváncsiak, hogy a mikrobiom összetétel kapcsolatban áll-e fittségi mutatókkal, illetve a szervezet egészségi státuszát indikáló markerekkel.

3.2.1. Székletmintavétel a keresztmetszeti vizsgálat során

A keresztmetszeti vizsgálat során a székletmintavétel a hosszmetzeti vizsgálathoz hasonló tároló egységben történt. A fittségi mérésekre érkezve minden résztvevő hozta a mintát, amit az elemzésig anomim módon -80 °C fokon tároltunk.

3.2.2. Fittségi mutatók

A maximális relatív aerob kapacitás (VO_{2max}) becslésére a Chester step tesztet alkalmaztuk, mely nagy pontossággal és kiváló teszt-újratesztelési pontossággal rendelkezik.

A test összerejét, a jól indikáló kézszorítóerőt marokdinamométerrel mértük.

Az alsóvégtag robbanékony erejét maximális térdhajlításos vertikális felugrási tesztel mértük linear encoder segítségével.

3.3. Egészségi állapot biomarkerek

A fittségi tesztek megelőzően az alanyoktól vért vettünk könyökvénából, EDTA véralvadásgátlót tartalmazó csövekbe. Az alanyok vér szérum alacsony denzitású lipoprotein (LDL), magas denzitású lipoprotein (HDL), totál koleszterin és triglicerid szintjét standard laboratóriumi technikával mértük a Semmelweis Egyetem analitikai laboratóriumában.

Az alanyok irizin szintjének meghatározása ELISA kit segítségével történt.

A redox egyensúlyt a biológiai antioxidáns kapacitás (BAP) és a reaktív oxigén metabolitok (d-ROM) származékjaihoz egymáshoz viszonyított arányaként határoztuk meg

3.4. Prokarióta fajok könyvtári előkészítése és azonosítása

A székletmintákból származó DNS-t QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit (Qiagen, Beverly, MA, USA) segítségével izoláltuk. A fragmenskönyvtárat az izolált DNS-ből állítottuk elő a NEBNext Fast DNA Fragmentation & Library Prep Set for Ion Torrent (New England Biolabs) segítségével a gyártó utasításai szerint.

3.5. Bioinformatikai elemzés

A székletminta bakteriális szekvenciáinak taxonómiai osztályozását és a szekvenciaadatok előfeldolgozását, külsős laboratóriumban végezték Rotterdamban, erre képzett szakemberek. Átlagosan a hosszmetseti mintában a küszöb feletti szekvenciaadatok, 52754 olvasat/mintát és 5331 különböző ASV-t (659 taxont lefedő amplikonszekvencia-változat) eredményeztek. Az amplikon szekvencia varriánsokat a taxonómiához az RDP (Ribosomal database project) algoritmussal rendelték hozzá alapértelmezett paraméterekkel.

3.6. Statisztika

A ritka (az összes mintában maximum 10%-ban jelenlévő) és alacsony abundanciájú (kevesebb mint 100 leolvasat) taxonokat, valamint az alacsony lefedettségű mintákat (#olvasás/minta <30 000) a későbbi elemzésből kihagytuk. Ők antibiotikumos kezelésben részesültek.

A szűrési folyamat után a null értékeket Bayes-féle multiplikatív helyettesítéssel hajtottuk végre a Compositions R csomag segítségével. Az arányértékek központosított log-arány (CLR) transzformációkhoz scikit-bio programot használtunk.

A mikrobiom vizualizálását biplot PCA-val (főkomponens-analízis) végeztük, a CLR értékeket használva bemeneti mátrixként (scikit-learn0 v0.24). Az α diverzitások számolásához Shannon indexet használtunk, amely számszerűsíti a taxonarányok eloszlásának entrópiáját. A keresztmetszeti adatok feldolgozását a MetaPhlan3 segítségével végeztük, a jelátviteli/biológiai útvonalak abundanciáját és más molekuláris funkcióprofilokat (gén ontológia) pedig a HUMANN3 pipeline segítségével becsültük meg.

A különböző csoportok közötti összetételi hasonlóságokat PERMANOVA-val vizsgáltuk, az esetleges abundancia differenciákat pedig, Wilcoxon-féle előjeles rang teszt (Wilcoxon signed rank test) segítségével végeztük, COVID-19 betegség előtti és utáni mikrobiomot összehasonlítva. Az összefüggéseket Pearson korrelációs együtthatóval (r) értékeltük.

4. Eredmények

4.1. Hosszmetszeti mintán született eredmények

Három alacsony olvasási szinttel rendelkező alanyt kizártunk a vizsgálatból, akik antibiotikumos kezelésben részesültek. A COVID-19 súlyossága 1. és 2. fokozat (tünetmentes, enyhe fertőzés) és 4. fokozat (súlyos betegség) között mozgott. Érdekes módon a két alany, akiknél a COVID-19 súlyos tünetei voltak megfigyelhetőek, profi sportolók voltak. A jelen vizsgálat csak az otthoni karanténba elhelyezett COVID-19 betegségben szenvedő alanyokra összpontosított.

A törzs szintjén a Bacteroidetes relatív abundanciája megemelkedett a COVID-19 fertőzés során a negatív PCR-teszt után három héttel mért szintekhez képest ($p < 0,05$), ha mind az atléta és az edzetlen csoportot összevonva elemeztük a fertőzés alatt és után.

Faji szinten a Bacteroidetes Vulgatus mennyisége emelkedett meg a fertőzés során, összehasonlítva a betegségből való felépülés után vett mintákkal.

A főkomponens analízis során arra voltunk kíváncsiak, hogyha a komplex mikrobiom adatokat a két legnagyobb variancia kitevős főkomponenssel ábrázoljuk, találunk-e egyértelmű csoportosulást a résztvevők között, mely esetleg egybe esik a csoportokkal. Az adatpontok nem mutatták a csoportspecifikus klaszterezés nyilvánvaló mintáját sem az 1-es tüneti csoportnál, sem a 2-es tüneti csoportnál, valamint a 4-es tüneti csoportnál sem.

Az edzett és edzetlen csoportok baktériumflórájában nem találtunk szignifikáns különbséget, és nem tudtunk olyan baktériumot azonosítani, amely összefüggésbe hozható a COVID-19 fertőzés súlyosságával. A mikrobiom Shannon-diverzitása független volt az edzettségi állapottól vagy a COVID-19 fertőzéstől.

A táplálkozási szokásokra vonatkozó adatok alapján a vizsgált időszakokban, a COVID-19 fertőzés alatt és után nem volt szignifikáns különbség. A résztvevő FFQ kérdőívet töltötték ki, amelyet a magyarországi táplálkozási szokásokhoz igazítva állítottunk össze,

táplálkozási szakértő segítségével. Egy diszkrét skálán gyakorisági változókra kérdeztünk rá, ami alapján meghatároztuk a betegség előtti és betegség utáni napi szénhidrát, zsír és fehérje bevitelt. Az összetartozó minták elemzésénél nem paraméteres előjel tesztet alkalmaztunk (páros Wilcoxon-próba).

4.2. Keresztmetszeti vizsgálat, a fittségi mutatók, egészségi markerek felmérése során született eredmények

A magasabb szintű fizikai edzettség lassabb öregedési folyamattal és hosszabb élettartammal járhat. A mikrobiomváltozások különböző betegségekben és az öregedési folyamat során fordulnak elő, de ezek kapcsolatát az epigenetikai órákkal nem vizsgálták. Ezen ismeretanyag hiányának a pótlására metagenomikus, epigenetikai és edzéssel kapcsolatos adatokat gyűjtöttünk fizikailag alkalmas egyénektől, és megvizsgáltuk a bélflóra, az epigenetikus korgyorsulás és a fizikai fittség közötti összefüggést. Jelen disszertációban az epigenetikai órákkal kapcsolatos adatokat nem részletezem.

A törzsi szintű átlagos relatív abundancia eltért a Firmicutes és a Proteobacteria törzsek esetén, míg az Actinobacteria, Bacteroidetes, Euryarcaeota, Verrucomicrobia törzsek esetén szignifikáns különbség a nemek között nem mutatkozott.

Az összefüggés vizsgálatainkat nemenként lebontva külön-külön vizsgáltuk, hiszen a fittségi mutatóban a férfiak és a nők biológiai adottságaik miatt jelentősen eltérnek.

Vizsgálatunk alapján férfiakban a faji diverzitási index különböző taxonómiai szinten negatívan korreláltak a VO_{2max} -szal, maximális felugrással és a redoxegyensúllyal, illetve szignifikáns pozitív összefüggés volt kimutatható a triglicerid szint között.

Nők esetében pedig negatív összefüggés volt kimutatható a testtömeg index (TTI, BMI) és a diverzitási index között.

Ezen eredmények összegezve azt sugallják, hogy a mikrobiális entrópia növekedése a béltraktusban negatív kapcsolatba hozható a fittséggel, illetve az egészségi állapottal.

Férfiak esetében törzsi szinten az Euryarchaeota jelenléte pozitívan korrelált a vér triglicerid szinttel, továbbá hasonló pozitív kapcsolat volt kimutatható a Bacteroidetes és a redoxegyensúly között. Ezzel szemben negatív kapcsolat állt fenn az Euryarchaeota és a redoxegyensúly, illetve a Proteobacteria és a VO_{2max} között.

Nőknél a törzsi szinten Firmicutes relatív abundancia negatív kapcsolatban állt a BMI-vel és a trigliceridszinttel, illetve pozitívan korrelált HDL-szinttel.

Ezek után arra voltunk kíváncsiak, hogy ha tovább finomítjuk faji szintre az összefüggés vizsgálatainkat, akkor találunk-e olyan robusztusnak mondható ($p < 0.01$) kapcsolatokat, melyek baktérium fajokat tudnak rendelni egy-egy fittségi vagy egészségi állapot markerhez.

Eredményeink alapján a relatív aerob kapacitás férfiakban kimagasló pozitív korrelációt mutatott a *Fusicatenibacter saccharivorans* abundanciával, továbbá pozitív összefüggés volt kimutatható a *Coprococcus comes* és a vér HDL és a *Blautia obeum* és a testtömeg index között. A redoxegyensúly pozitív, míg a vér LDL és a triglicerid negatív kapcsolatban állt a *Faecalibacterium prausnitzii* előfordulásával.

Nőknél bár robusztus összefüggést nem találtunk baktérium fajokkal a *Roseburia faecis* abundancia figyelemreméltóan sok markerrel állt kapcsolatban. Ezek közé tartozott a VO_{2max} pozitív, továbbá a negatív asszociáció a vér irizin, LDL, triglicerid és összkoleszterin értékekkel.

5. Következtetések

A hipotéziseinkre eredményeink alapján a következő megállapításokat tehetjük a testmozgás, bél mikrobiom és a COVID-19 megbetegedéssel kapcsolatban.

1. Első hipotézisünk, miszerint az edzett emberek bél mikrobiom összetétele el fog térni az edzetlen résztvevők bél mikrobiom összetételétől. **NEM FOGADJUK EL**
2. A gyógyult alanyok bél mikrobiom összetétele el fog térni a betegség kezdetekor vett mikrobiom összetételétől. **ELFOGADJUK**
3. A mikrobiom szerepet játszik abban, hogy az edzett szervezet könnyebben esik-e át a COVID-19 víruson. **NEM FOGADJUK EL**
4. Feltételezzük, hogy keresztmetszeti mintán a fittségi és egészségi mutatók szignifikáns kapcsolatban állnak a bél mikrobiom különböző baktérium taxonjainak abundanciájával. **ELFOGADJUK**

Továbbá elmondható, hogy a mikrobiom elemzés kimutatta, hogy a baktériumflóra, ugyanazon alanyok esetében, a COVID-19 fertőzés alatt és után meglehetősen hasonló volt. A törzs szintjén a Bacteroidetes relatív koncentrációja emelkedett, amikor az összes alanyt bevonták a statisztikai elemzésbe. Fertőzés alatt, faj szintjén a *B. vulgatus* emelkedett szintet mutatott, összehasonlítva a gyógyulás után nyert mintákkal.

Az atléta és edzetlen csoportok baktériumflórájában nem találtunk jelentős különbségeket, és nem tudtunk azonosítani olyan baktériumokat, amelyek összefüggésbe hozhatók a COVID-19 fertőzés súlyosságával.

Fontos eredményünk viszont, hogy ugyan az atléta csoportok esetében nem találtunk különbséget a kontrolhoz viszonyítva, viszont ha a kardiovaszkuláris fittség (VO_{2max}) kapcsolatát vizsgáltuk a bakteriális összetétellel, abban az esetben szignifikáns összefüggések voltak kimutathatóak.

Végezetül eredményeink szerint az edzés élettani változói mellett más egészségügyi változók is szerepet játszanak a megfelelő mikrobiom kialakulásában. Érdeemes figyelembe venni ezen tényezőket és komplex rendszerként kezelni az egyént.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

- Babszky G, Torma F, Aczel D, Bakonyi P, Gombos Z, Feher J, Szabo D, Ligeti B, Pongor S, Balogh L, Posa A, Radak Zs. (2021) COVID-19 Infection Alters the Microbiome: Elite Athletes and Sedentary Patients Have Similar Bacterial Flora. *Genes*, 12: 10.
- Torma F, Kerepesi Cs, Jokai M, Babszky G, Koltai E, Ligeti B, Kalcsevszki R, McGreevy K M, Horvath S, Radak Zs. (2024) Alterations of the gut microbiome are associated with epigenetic age acceleration and physical fitness. *Aging cell*, 23: 4.

6.2. Független közlemények

- Jokai M, Torma F, McGreevy K M, Koltai E, Bori Z, Babszky G, Bakonyi P, Gombos Z, Gyorgy B, Aczel D, Toth L, Osvath P, Fridvalszky M, Teglas T, Posa A, Kujach S, Olek R, Kawamura T, Seki Y, Suzuki K, Tanisawa K Goto S, Kerepesi Cs, Boldogh I, Ba Xueqing, Davies K J A, Horvath S, Radak, Zs. (2023) DNA methylation clock DNAmFitAge shows regular exercise is associated with slower aging and systemic adaptation. *Geroscience*, 45: 2805-2817.
- Torma F, Bakonyi P, Regdon Z, Gombos Z, Jokai M., Babszky G., Fridvalszki M, Virág L, Naito H, Iftikhar B S R, Radak Zs. (2021) Blood flow restriction during the resting periods of high-intensity resistance training does not alter performance but decreases MIR-1 and MIR-133A levels in human skeletal muscle. *Sports Med Health Sci*, 3: 40-45.
- Škugor K, Gilić B, Karninčić H, Jokai M, Babszky G, Ranisavljev M, Štajer V, Roklicer R, Drid, P. (2023). What Determines the Competitive Success of Young Croatian Wrestlers: Anthropometric Indices. Generic or Specific Fitness Performance?. *J Funct Morphol Kinesiol*, 8: 3.