

Az emberi szervezetben élő baktériumok klinikai jelentősége a gyakorlatban

Clinical significance of bacteria in the human body in practice

Szerzők: Fekete Mónika, Szarvas Zsófia, Fazekas-Pongor Vince, Fehér Ágnes, Varga János Tamás

Kulcsszavak: mikrobiom; diszbiózis; bélflóra; betegségkockázat; probiotikum

Keywords: microbiome; dysbiosis; intestinal flora; disease risk; probiotic

Beküldve: 2021. 08. 11., doi: [10.24365/ef.v62i4.6928](https://doi.org/10.24365/ef.v62i4.6928)

Összefoglaló

Bevezetés: A mikrobiom (az emberi szervezetben élő mikrobák összessége) több milliárd mikroorganizmusból áll, a benne élő fajok diverzitása és épsége döntő szerepet játszik a gazdaszervezet egészségének fenntartásában. A bél mikrobiom összömege akár a két kilogrammot is elérheti, kb. egyharmada (30%-a) nagy hasonlóságot mutat a fajok között, azonban 70%-a abszolút egyedi azonosító csakis ránk jellemző, mint az ujjlenyomat. Kutatások leírják, hogy a bélflóra összetétele közvetlen kapcsolatban áll számos betegséggel pl. anyagcserezavarokkal, elhízással, szív- és érrendszeri betegségekkel, depresszióval, asztmával stb. Összefoglaló tanulmányunk célja a mikrobiom és módosulásának bemutatása, valamint a bél mikrobiom megváltozásával összefüggő betegségek áttekintése, továbbá a táplálkozáson, testmozgáson keresztüli pozitív irányú befolyásolása az egészségfejlesztés tekintetében.

Módszertan: Hazai és nemzetközi orvostudományi adatbázisok áttekintése mikrobiom, betegségkockázat, diszbiózis és probiotikum keresőszavakkal.

Eredmények: A mikrobiomnak fontos szerepe van az immunrendszer szabályozásában és számtalan betegség kialakulásában azonosították additív tényezőként pl. gyulladásos bélbetegségek, metabolikus eltérések (pl. elhízás, inzulinrezisztencia, cukorbetegség), autoimmun betegségek, neurológiai kórállapotok (pl. autizmus, Parkinson-kór, Alzheimer-kór), daganatos betegségek (pl. mellrák, vastagbélrák, májrák) esetében. A környezeti tényezők, a szisztémás gyulladás, a betegségek előfordulásának növekedése, és az ezzel együtt járó gyógyszeresedés megváltoztatja a mikrobiális közösség összetételét, melyet a fizikai inaktivitás és a bélrendszeren történő áthaladási idő megnövekedése még tovább fokoz. Az idősődéssel és a társuló betegségekkel az olyan kedvező baktériumok, mint a Laktobacillusok és Bifidobaktériumok száma csökken, míg a fakultatív anaerobok (Enterobacteriaceae, Streptococcusok, Staphylococcusok) száma nő, mely pozitív irányba befolyásolható egészséges életmóddal, táplálkozással és fizikai aktivitással.

Következtetések: Feltételezhető, hogy a bél mikrobiom számos bélrendszeri és bélrendszeren kívüli kórkép patofiziológiájában központi szerepet tölt be. A mikrobiom-kutatás eddigi eredményei alapján elmondható, hogy a testben élő ökoszisztéma egészségünk alapja és mindent meg kell tennünk épségének megőrzése érdekében, mert egészséges életmóddal, megfelelő táplálkozással és mozgással összetétele pozitív irányba befolyásolható és kulcsszerepet tölt be az egészségfejlesztésben.

Summary

Background: The microbiome (all microbes living in the human body) is made up of billions of microorganisms and the diversity and integrity of the species in it play a crucial role in maintaining the health of the host. The total weight of the intestinal microbiome can reach up to two kilogram, approximately one-third (30%) show huge similarity between species, however the other 70% have an absolutely unique identifier and are unique to us, like a fingerprint. Several studies have described a

direct link between the composition of the gut flora and many diseases such as metabolic disorders, obesity, cardiovascular disease, depression, asthma, etc. The aim of our summary study is to present the microbiome and its modification and to review diseases associated with changes in the intestinal microbiome, as well as positively influencing it through different foods and exercise to promote health.

Methodology: Review Hungarian and international medical databases using the keywords microbiome, disease risk, dysbiosis and probiotics.

Results: The microbiome plays an important role in the regulation of the immune system and has been identified as an additive factor in the development of numerous diseases, e.g. inflammatory bowel diseases, metabolic disorders (e.g. obesity, insulin resistance, diabetes), autoimmune diseases, neurological conditions (e.g. autism, Parkinson's disease, Alzheimer's disease), cancers (e.g. breast cancer, colon cancer, liver cancer). Environmental factors, systemic inflammation, increased incidence of disease, and the concomitant use of drugs alter the composition of the microbial community, which is further exacerbated by physical inactivity and increased intestinal transit time. With ageing and associated diseases, the number of beneficial bacteria such as Lactobacilli and Bifidobacteria decreases, while the number of facultative anaerobes (Enterobacteriaceae, Streptococci, Staphylococci) increases, which can be positively influenced by healthy lifestyle, diet and physical activity.

Conclusions: It can be assumed that gut microbiome plays a central role in the pathophysiology of many intestinal and extraintestinal pathologies. The results of microbiome research so far suggest that the ecosystem in the body is the foundation of health and we should do everything possible to maintain its integrity, because with a healthy lifestyle, proper nutrition and exercise, its composition can be positively influenced and it can play a key role in health promotion.

BEVEZETÉS

Van, aki újonnan felfedezett szervként tekint a mikrobiomra, azonban napjainkban egyre több kutatás számol be jelentőségéről egészségben és betegségben egyaránt (Chen, Zhou, & Wang, 2021). Joshua Lederberg meghatározása szerint „a kommenzális, szimbiotikus és patogén mikroorganizmusok ökológiai közössége, amely szó szerint osztozik testünk területén” a mikrobiom tulajdonképpen a kolonizált mikroorganizmusok genomjának összességét jelenti. A mikrobák azonosítása a modern molekuláris genetikai módszerekkel vált lehetővé, a velünk élő mikroorganizmusok DNS-állományának feltérképezése lehetővé tette a legkülönbözőbb betegség-asszociációk felkutatását (Baxter, Zackular, Chen, & Schloss, 2014). A mikrobiom összességének mintegy 80%-át a vastagbélben honos baktériumok adják, ami a székletből vett mintából reprodukálható (Baxter et al., 2014). A mikrobióta vagy mikroflóra meghatározott helyen jelenlévő mikroorganizmusok összessége, pl. bél vagy bőr mikroflóra, azaz a nem patogén baktériumok / mikroorganizmusok elnevezése, amelyek egy emberi szervezetben tartózkodnak [1. táblázat].

A testben élő ökoszisztéma egyéni variációjára nagymértékű, a gyakori fajok csak kb. egyharmadát adják a velünk élő flórának, kb. 70%-ban az ujjlenyomathoz hasonlóan egyedi mintázatot mutat (Qin et al., 2010). Kutatások leírják, hogy a bélflóra nem optimális összetétele kapcsolatba hozható számtalan betegséggel, így népbetegségekkel is, pl. cukorbetegséggel, elhízással, kardiovaszkuláris betegségekkel, endotél (az ér belső felszíne) diszfunkcióval következményes magas vérnyomással, daganatokkal, autoimmun betegségekkel (pl. rheumatoid arthritis, sclerosis multiplex), izomsorvadással stb. (Durack & Lynch, 2019). Tekintve, hogy a testünkben található mikrobák befolyásolhatják az ingerület-átvivő anyagok (neurotranszmitterek: dopamin, szerotonin, noradrenalin) termelődését is, vizsgálatokkal közelebb juthatunk a depresszió, bipoláris zavarok, autizmus, szkizofrénia megértéséhez, gyógyításához is (Nguyen, Kosciolik, Eyer, Knight, & Jeste, 2018). Egyre inkább megismerjük a szerepét a gyomor és bélrendszeri mikrobiomnak az immunitás, valamint az immunrendszer szabályozásában is (Harper et al., 2021). Összefoglaló tanulmányunk célja a mikrobiom és módosulásának bemutatása, a bél mikrobiom megváltozásával összefüggő betegségek áttekintése, valamint a különböző ételeken, mozgáson keresztül pozitív irányú befolyásolása az egészségfejlesztés tekintetében.

1. táblázat: A rezidens mikroflóra eloszlása, az egyes testtájak predomináns baktériumai

Légút	Bél	Szájüreg	Bőr	Hüvely
Streptococcus	Escherichia, Eubacterium	Streptococcus	Staphylococcus	Streptococcus
Staphylococcus	Campylobacter, Peptostreptococcus	Actinomyces	Micrococcus	Staphylococcus
Neisseria	Bifidobacterium, Lactobacillus	Prevotella	Corynebacterium	Lactobacillus
Moraxella	Enterococcus, Clostridium	Fusobacterium	Propionibacterium	Candida
Haemophilus	Prevotella, Bacillus	Corynebacterium	Pseudomonas	Prevotella
Corynebacterium	Firmicutes, Bacteroides	Veillonella	Escherichia	Gardnerella

Forrás: Marsh, P. D. & Martin, M. V. (2012). Oral Microbiology (5th ed.) Springer alapján

MÓDSZERTAN

Hazai és nemzetközi orvostudományi adatbázisok (PubMed, MEDLINE, Magyar Orvosi Bibliográfia) áttekintését végeztük a legfrissebb témában fellelhető szakirodalom feltárásával mikrobiom, betegségkockázat, diszbiózis és probiotikum keresőszavakkal.

EREDMÉNYEK

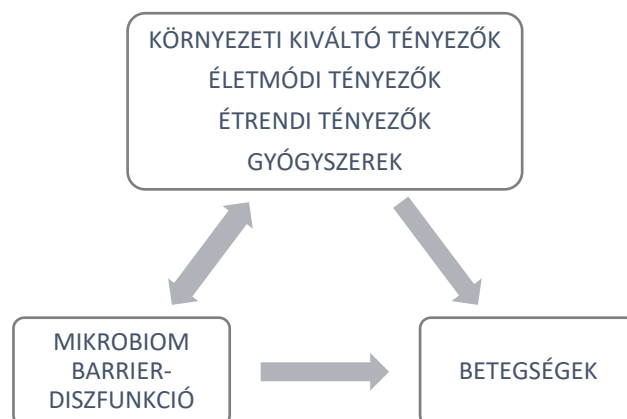
Az új generációs szekvenáláson alapuló mikrobiom-vizsgálatokkal ma már objektíven számszerűsíteni lehet a mikrobiom-sérülést/módosulást. A különböző betegcsoportokban tapasztalható, statisztikailag összegzett diszbiózis-mutatók változásának követése lehetővé teszi ezek összehasonlítását, az ezzel kapcsolatos terápiás és életmódbeli tényezők objektív vizsgálatát. A diszbiózis vagy diszbakteriózis meghatározása szerint az emberrel szimbiózisban élő baktériumok rendellenes állapota a bélben, a hüvelyben vagy a bőrön, melynek oka általában a patogén baktériumok, gombák vagy paraziták túlzott elszaporodása, mely különböző betegségek kialakulásához vezethet. A csökkent diverzitás kiemelt kockázati tényező olyan úgynevezett diszbiotikus fajok túlnövekedése tekintetében, amelyek egyrészt metabolikus hatásuk, illetve gyulladáskeltő potenciáljuk alapján igazolt patogén szerepet játszhatnak pl. az inzulinrezisztencia, az ízületi gyulladások vagy az

Alzheimer-kór kialakulásában (Lin, Zheng, & Zhang, 2018; Lee, Sears, & Maruthur, 2020). A bélflóra módosulása miatt kialakuló elváltozások egy másik alapvető meghatározó tényezője a bél védőgát funkciójának sérülése, melynek épsége döntő jelentőségű a tekintetben, hogy a diszbiózis milyen mértékű gyulladást okoz a szervezetben. Régóta ismert, hogy az akut gyulladások felismerése és követése tekintetében normál értéken felül, azaz 5,0 mg/l felett a C-reaktív protein értéke szoros összefüggést mutat mind a szív- és érrendszeri, mind a daganatos halálozással, mely rendkívül fontos kockázati tényező a különböző betegségek kialakulásában (Varga et al., 2016; Fekete et al., 2020).

A bél mikrobiom megváltozásával összefüggő betegségek

A mikrobiom összetételét a kor, a nem, az etnikum, a földrajzi helyzet, a genetikai háttér, az immunrendszer fejlettsége, a betegségekre szedett gyógyszerek, az életmód és az étrend is befolyásolja [1. ábra], összetételének megbomlása a diszbiózis, mely az egészség-betegség közti egyensúlyt megbonthatja (Pallen & Quraishi, 2017). A barrierfunkció sérülése a végső közös út a betegségek patogenezisében, amelyek klinikai megjelenését azok antigén természetűe és a gazdaszervezet fő hisztokompatibilitási komplex (*major histocompatibility complex*) státusza definiálja.

1. ábra: A mikrobiom barrierfunkciójának károsodásának okai és a betegség patogenezisének végső közös útvonala



Forrás: DeGruttola, A. K., Low, D., Mizoguchi, A., & Mizoguchi, E. (2016). Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(5), 1137–1150. doi: [10.1097/MIB.0000000000000750](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000750)

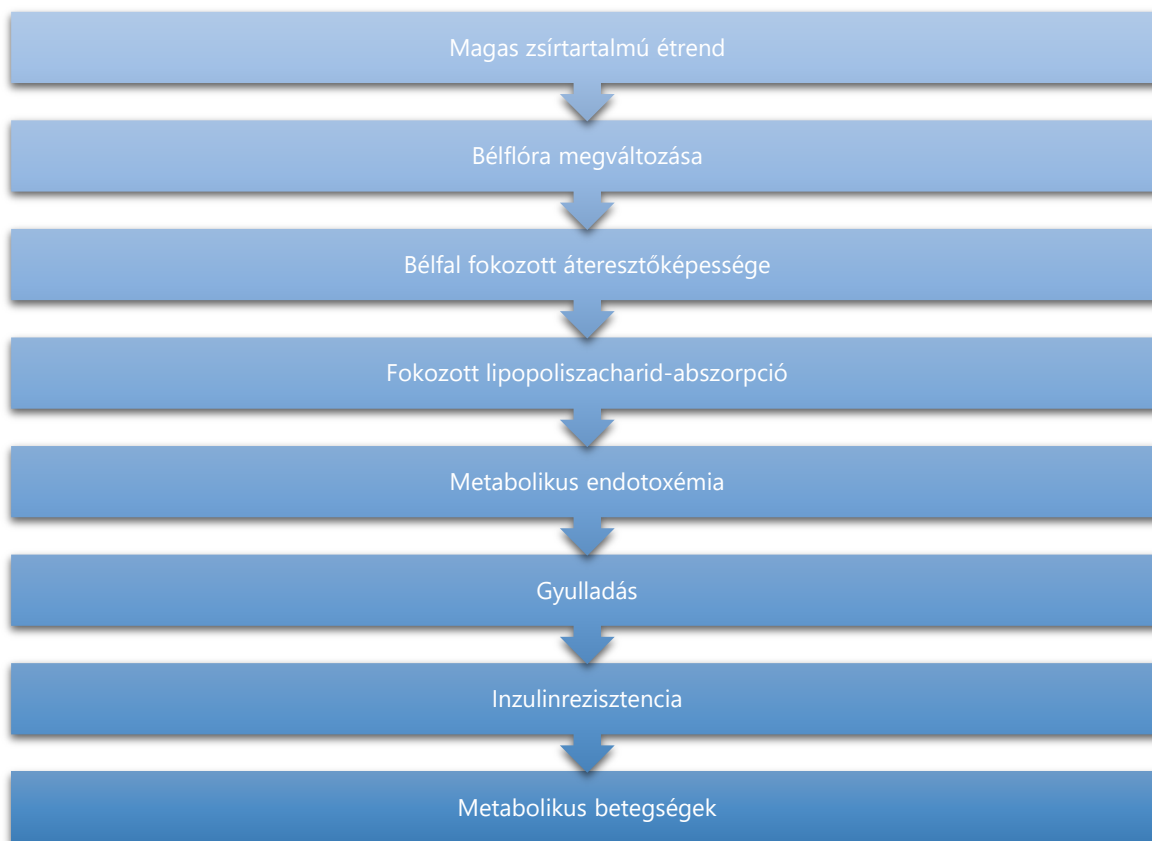
A mikrobiom születés után fokozatosan alakul ki, kezdetben a bélflóra instabil, majd az első hónap során jelentős változásokon megy keresztül. Természetes születés során az újszülötteknél azok a törzsek dominálnak, amelyek az anya hüvelyi flórájában találhatóak, majd a széklet mikrobióta az első három év során a felnőttekével megegyezővé válik és felnőttkorra a bélrendszerben már minimum 1 000-1 200 faj él (Dave, Higgins, Middha, & Rioux, 2012). A mikrobiomnak fontos szerepe van az immunrendszer szabályozásában és egyre több bizonyíték van arra is, hogy szerepet játszik többek között a gyulladásos bélbetegségek, metabolikus betegségek (pl. elhízás, inzulinrezisztencia, cukorbetegség), autoimmun betegségek, autizmus, egyéb neurológiai kórállapotok (pl. Parkinson-kór, Alzheimer-kór, hiperaktivitás), daganatos betegségek (pl. mellrák, vastagbélrák, májrák) kialakulásában is (Wilkins, Monga, & Miller, 2019). A mikrobiom annál ellenállóbb és egészségesebb, minél nagyobb biodiverzitás jellemzi, azonban azt nem tudjuk megmondani, mi az a konkrét bélflóra-összetétel, ami az egészséges bél mikrobiomot jellemzi. Ugyanakkor azt leírták a kutatók, hogy az embereket három nagy csoportba lehet sorolni a bélflóra típusa alapján, melyek a következők: *Prevotella* típus (dőntően szénhidrátalapú ételt fogyasztó típus), *Bacteroides* dominanciájú típus (állati eredetű fehérjét és telített zsírokat fogyasztó típus) és *Ruminococcus* típus (a leggyakoribb „vegyes” mikrobiomtípus) (Arumugam et al., 2011). Feltételezhető, hogy a tartós diéta egészségjavító hatással bír.

Diszbiózis

A diszbiózis oka a patogén baktériumok, gombák, paraziták elszaporodása fertőzés, krónikus betegség vagy antibiotikum kezelés következtében mely különböző betegségek kialakulásához vezethet, pl. irritábilis bél szindróma, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, különböző daganatok (Nguyen et al., 2018; Durack et al., 2019). A bélflórát lehetséges additív tényezőként azonosították metabolikus betegségekben is [2. ábra].

Kimutatták, hogy elhízott egyének esetében a bélflórában a *Firmicutes* és az *Actinobacteria* felszaporodik, a *Bacteroides* mennyisége csökken, mely a bél átteresztőképességének fokozódásával jár, megnövelve a lipopoliszacharid-abszorpciót, gyulladásos folyamatokat indukálva (Caricilli & Saad, 2013). Az elhízást inzulinrezisztencia és alacsony fokú gyulladás jellemzi, tanulmányok igazolták, hogy a bélflóra összetétele más sovány, illetve túlsúlyos egyénekben. Leírták azt is, hogy az elhízott emberek bélflórája részt vesz a felesleges energia fokozott hasznosításában, mely elhízáshoz vezet (Hartstra, Bouter, Bäckhed, & Nieuwdorp, 2015). A bélflóra és az immunrendszer közötti egyensúly megbomlása esetén a metabolikus endotoxémia (a felszabaduló endotoxinok által okozott tünetegyüttes) inzulinrezisztenciához és gyulladásához vezet a szervezetben, mely a gyulladásos kaskádon keresztül kialakíthatja a metabolikus szindrómát és a kapcsolódó szív- és érrendszeri betegségeket (Tai, Wong, & Wen, 2015).

2. ábra: A metabolikus betegségek kialakulásának folyamatábrája



Forrás: Halmos, T., & Suba, I. (2016). A bélbakterióta élettani jellemzői és a dysbacteriosis szerepe az elhízásban, inzulinrezisztenciában, diabetesben és metabolikus szindrómában. *Orvosi Hetilap*, 157(1), 13–22. doi: [10.1556/650.2015.30296](https://doi.org/10.1556/650.2015.30296)

Diszbiózis és gyulladós bélbetegségek

A diszbiózis a gyulladós bélbetegségek (*inflammatory bowel disease*) szempontjából is meghatározó, e csoportba tartozik a Crohn-betegség, valamint a colitis ulcerosa. Míg a Crohn-betegség a teljes tápcsatornát érintheti, addig a colitis ulcerosa csak a vastagbél területére jellemző. Kialakulásuk oka nem egyértelműen ismert, a genetikai és környezeti tényezők mellett az immunológiai tényezőknek is befolyásoló hatást tulajdonítanak. Kutatások leírták, hogy a gyulladós bélbetegségekben szenvedők és az egészségesek bélfloájának összetétele más, a diverzitás csökkenése figyelhető meg (*Bifidobaktériumok* száma csökken, *Clostridiumok* száma nő), ezen kívül a bél nyálkahártyája kevesebb mucint, lizozimet, defensint termel, melynek következtében a probiotikumok nem képesek kolonizációra (Walker et al., 2011). Vizsgálatok szerint az irritábilis bél szindróma gyakran társul pszichés tünetekkel is, pl.

szorongás, depresszió, alvászavar, összpontosítás hiánya, szexuális diszfunkció (Wu, 2012), mely tünetegyüttesre az irritábilis elme szindróma elnevezést használják.

Diszbiózis és lisztérzékenység, valamint tejfehérje-allergia

A gluténnal összefüggő kóros állapotok mind-egyike rendkívül összetett tünetegyüttes, mely az egész szervezetet érinti. Feltételezések szerint a mikrobiom megváltozásának szerepe lehet a lisztérzékenység aktiválódásában is. Már jóval a betegség klinikai megjelenése előtt megváltozik a bél mikrobiom diverzitása HLA- (humán leukocita antigén) DQ2 és / vagy DQ8 pozitív egyénekben. Ez bizonyítja, hogy a környezeti faktoroknak jelentős szerepük lehet a betegség kialakulásában, és a jövőben monitorozási lehetőségként tekintenek rá (Marasco et al., 2016). A tejfehérje-allergia kialakulásában szintén szerepe van a diszbiózisnak és a környezeti tényezőknek.

A tünetekért a nem IgE-mediált sejtközvetített immunreakció felelős, a leukocita migrációt gátló faktor és a tumornekrózis-faktor-alfa felszabadulása fokozott, mely növeli a bél átteresztőképességét és kialakítja a jellegzetes tüneteket, a diszkomfortérzést, puffadást és hasmenést. Ha a tejfehérjét teljes mértékben elhagyják, a tünetek megszűnnek, azonban tej és tejtermék fogyasztása esetén ismét jelentkeznek (Arató, 2013).

A daganatok, mint környezetben kódolt genetikai betegségek

Az életmóddal, táplálkozással és fizikai aktivitással kapcsolatos egyedi kockázatok mérlegelése évtizedek óta a daganatok kialakulásának fontos tényezője. A jelátviteli folyamatokat célzó kezeléseik sikere nyomán kialakult ismeretbővülés elterelte a figyelmet arról, hogy ezek az eltérések pontosan hogyan is alakulnak ki, hiszen közvetlenül reprodukálható terápiás célpontot szolgáltatnak a kezelések tekintetében. Azonban a családfakutatások és epidemiológiai adatok alapján nyilvánvaló, hogy ezek a rákos folyamatokat elősegítő mutációk főként az élet során szerzett genetikai sérülések következményei és nem örökletesek, ezen kívül igen valószínűsíthető a mikrobiom patogenetikai szerepe. Különböző patomechanizmusok kerültek szóba a daganatok kialakulásában (pl. vastagbélrák esetében is), a termelő gyulladást elősegítő metabolitok hatására kialakuló rendellenes bél védőgát funkció és fokozódó gyulladás, valamint az oxidatív stressz és az antioxidáns faktorok egyensúlyának megbomlása mind energiaforrásként szolgálhatnak a tumorsejtek számára (Chen, Pitmon, & Wang, 2017). Ezen kívül a patogén baktériumok is elindíthatnak rákos megbetegedést, melyre legjobb példa a gyomor *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) kolonizációja, mely akár háromszorosára növelheti a gyomorrák kialakulásának kockázatát. Bebizonyosodott, hogy a *H. pylori* eradikációjával a gyomorrák kockázata csökken, mert ekkor a gyomor mikrobiom lényegesen több baktériumtörzsből tevődik össze (Bik et al., 2006). Hasnyálmirigy- és prosztata-adenocarcinoma esetén szintén bebizonyosodott a mikrobiommal való kapcsolat, patomechanizmusában több kutató is leírta a szájüregi mikrobiom különböző megváltozását (Karpiński, 2019). A nyelöcső tumoros betegségeinek hátterében is igazolták a mikrobiom megváltozását, Barrett-adenocarcinoma (mirigy-

hámrák) kialakulása során a Gram-negatív anaerob baktériumok túlsúlyát igazolták (Grivennikov, Greten, & Karin, 2010).

Légúti mikrobiom szerepe a légúti betegségek patogenezisében és a bél-tüdő tengely

A test ökoszisztémájának és a légúti mikrobiomnak rendkívül fontos szerepe van a légzőrendszer fiziológiás védekező mechanizmusának fenntartásában, egyensúlyának megbomlása befolyásolja a légúti gyulladásra való predispozíciót, és megfelelő környezeti triggerek hatására definitív tüdőbetegségek kialakulásához vezet (Kerti, Balogh, & Varga, 2015). A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) patogenezisének is egyik fontos eleme a tüdő bakteriális mikrobiomjának megváltozása, patogén kolonizáció jelenléte predispozíciós tényezőt jelent az akut exacerbációk kialakulása szempontjából és kedvezőtlenül befolyásolja a COPD kórlefutását. A kolonizáció korai felismerése és lehetőség szerinti visszaszorítása különböző eradikációs kezelési stratégiák alkalmazásával alapvetően jelentőséggel bír, és fontos része e betegek gondozási protokolljának (Varga, 2018). A tüdőrák etiológiája vagy progressziója számos tényezőhöz kapcsolódik, többek között a bél mikroflórájához is, ugyanis képes szabályozni a légúti hámsejtek szaporodását, differenciálódását, anyagcseréjét, hormonális homeosztázisát (Zhuang et al., 2019). Összességében a bélrendszerben lévő immunrendszer megfelelő válaszreakciója rendkívül fontos, mert szabályozó szerepe van az egész szervezet védekezésében, a légúti immunrendszer működésében is.

Mikrobiom és allergiás betegségek, valamint felső légúti infekciók

A mikrobiomnak szerepe van az immuntolerancia kialakításában is, egyensúlyának felbomlását szoros összefüggésbe hozták allergiás betegségekkel, atópiás eredetű bőrgyulladással, asztmával, fül-orr-gégészeti fertőzésekkel. A mikrobiom szerepét mutatja, hogy a hosszabb ideig anyatejjel táplált csecsemők esetében jelentősen ritkábban alakul ki ismétlődő középfülgyulladás, valamint az is, hogy két éven belüli antibiotikumhasználat a krónikus orrmelléküreg-gyulladás kialakulásának valószínűségét több mint megduplázza, a betegség lefutását súlyosbítja. Ezen kívül probiotikum négy hetes alkalmazása az

allergiás betegségek tekintetében sikeresnek bizonyult (Fekete, Szabó, Tamás, & Polony, 2019).

Mikrobiom szerepe a májbetegségek patogenezisében

A májbetegségek, mint pl. a zsírmáj, a májcirrózis, májrák kialakulása is összefüggésbe hozható a diszbiózissal, mert a máj az a szerv, amely elsődleges szűrőként találkozik a bélből felszívódott tápanyagokkal, bakteriális alkotókkal, toxinokkal, lipopoliszacharidokkal és metabolitokkal. A nem alkoholos zsírmáj kialakulása többlépcsős folyamat, először is megváltozik a bélflóra összetétele, a sejtkapcsoló struktúrák károsodásával nő a bél átteresztőképessége, a szérumentoxin-szint emelkedik, szabad gyökök keletkeznek, szisztémás gyulladás alakul ki. Az endogén alkoholtermelés, az epesav-összetétel és a kolinmetabolizmus is módosul (Haque & Barritt, 2016). A diszbiózis, a bélfal átteresztőképessége, a bél-agy tengely fontos szerepet játszik az alkoholfüggőség kialakulásában és a betegség lefolyásában is (Leclercq et al., 2014), ezen kívül a bélflóra megváltozását írták le májcirrózisban is, a *Fusobacteriumok* száma szignifikánsan emelke-

dett, míg a *Bacteroideseké* szignifikánsan csökkent (Acharya & Bajaj, 2019).

Bél-agy tengely

A bél-agy tengely (*gut-brain axis*) vagy mikrobiom-bél-agy tengely lényege, hogy a bélbaktériumok jelzéseket küldenek az agyba és hatással vannak a magatartásra, melyben többféle lehetséges mechanizmus is szerepet játszik. A bél-agy tengely kétirányú kapcsolat, mely elengedhetetlen a homeosztázis fenntartásához. Egyrészt a bélbaktériumok maguk is termelnek ingerületátvivő anyagokat, melyek felszívódva hatnak a viselkedésre, másrészt a bélbaktériumok hatással vannak az immunrendszerre is, és így közvetetten is hatnak a közérzetre. Megjegyzendő az is, hogy a probiotikumok számos kognitív funkciót képesek befolyásolni (Clapp et al., 2017). A különböző neuropszichiátriai betegségekben (pl. szorongásos zavarokban, depresszióban) szenvedő betegek esetében is gyakoribb a rendellenes bélflóra [2. táblázat], a baktériumpopuláció diverzitása csökken, és kimutatták azt is, hogy a mikroflóra sokszínűsége javítja a memóriát és csökkenti a szorongást.

2. táblázat: Bizonyított kapcsolatok a megváltozott bélflóra-összetétel, valamint a különböző pszichiátriai és neurológiai rendellenességek között

Betegség	BÉLFLÓRA változása
Stressz	Porphyromonadaceae ↑ Clostridium↑ Bacteroides↓
	Oscillibacter ↑ Anaerotruncus ↑ Peptococcus↑ Lactobacillus ↓
Depresszió	Bifidobacterium ↓ Lactobacillus ↓ Bacteroides ↑ Proteobacteria ↑ Actinobacteria ↑ Firmicutes ↓
	Sutterella spp. ↑ Ruminococcus torques ↑ Akkermansia muciniphila ↓ Clostridium ↑ Sutterellaceae ↑ Enterobacteriaceae ↑ Bifidobacterium ↓ Collinsella ↑ Corynebacterium ↑ Dorea ↑ Lactobacillus ↑ Alistipes ↓ Bilophila ↓ Dialister ↓ Parabacteroides ↓ Veillonella ↓ Desulfovibrio↑ Bacteroides vulgatus↑ Ruminococcus↑ Bifidobacterium↓
Autizmus	Bacteroides ↑ Tenericutes ↑ Firmicutes ↓ Verrucomicrobia ↓ Proteobacteria ↓ Actinobacteria ↓ Allobaculum ↓ Akkermansia ↓ Bacteroides ↑ Firmicutes ↓ Bifidobacterium ↓
	Ralstonia ↑ Blautia ↓ Coprococcus ↓ Roseburia ↓ Faecalibacterium ↓ Enterobacteriaceae ↑ Prevotellaceae ↓
Alzheimer-kór	
Parkinson-kór	

Forrás: Kim, N., Yun, M., Oh, Y. J., & Choi, H. J. (2018). Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with probiotics. *Journal of Microbiology (Seoul, Korea)*, 56(3), 172–182. doi: [10.1007/s12275-018-8032-4](https://doi.org/10.1007/s12275-018-8032-4)

A neuropszichológiai zavarok esetében legfőképpen a *Lactobacillus*- és a *Bifidobacterium*-kiegészítés járult hozzá a tünetek javulásához (Kim, Yun, Oh, & Choi, 2018). A diszbiózis szerepet játszik az autizmus és a hangulatzavarok (bipoláris zavarok) kialakulásában is. Az autista betegek gyomor-bélrendszeri tünetekkel is küzdenek, székletmintáikban jóval magasabb mennyiségben vannak jelen a *Clostridium* fajok, mint az egészséges egyénekében. Az autista betegek ráadásul jelentős százalékban kapnak antibiotikumokat, mely diszbiózist okoz, ami tovább kedvez a neurotoxinokat termelő baktériumfajok kolonizációjának (Mangiola et al., 2016). A krónikus fáradtság szindróma hátterében szintén életmódbeli vagy étkezéshez köthető rossz szokásokat valószínűsítünk, melyek negatív hatással vannak a bélflórára. Kimutatták, hogy a betegek körében a bélbaktériumok diverzitása gyengébb, valamint több az olyan baktérium, mely elősegíti a gyulladást (körülben nagyon gyakoriak a gyulladással járó bélbetegségek) (Lupo et al., 2021). A gyomor-bélrendszer és a központi idegrendszer kapcsolatát bizonyítja az is, hogy a bélflóra megváltozása olyan neurológiai rendellenességeket okozhat, mint a szkizofrénia, sclerosis multiplex, Parkinson-kór, Alzheimer-kór (Bartels, De Schepper, & Hong, 2020). Ezen kívül a stressz megzavarja a kémiai-idegi kommunikációt, a bélflóra összetételét, és kialakulnak a neurológiai betegségekre jellemző hasfájás, hasmenés, székrekedés, diszbiózis. Állatkísérletben bizonyították, hogy azok az egerek, amelyek antibiotikumot kaptak, többet szorongtak, megváltozott a társas viselkedésük, romlott a rövidtávú memóriájuk, de tüneteik a bélflóra helyreállításával visszafordíthatók voltak (Kim et al., 2018).

Vírusfertőzések és a mikrobiom kapcsolata

A különböző vírusfertőzések az utóbbi időkben jelentős számú megbetegedést és halálozást okoznak világszerte, és egyre gyakrabban írják le a mikrobiom szerepét a védekező mechanizmusok szabályozásában. Diszbiózis esetén ismert az immunfolyamatok gyengülése és tudjuk, hogy a probiotikumok fokozzák a nyálkahártya gátfunkcióját a különböző vírusok ellen. Ezen felül közvetlen virucid hatást mutattak ki egyes *Lactobacillus* törzseknél a pH csökkentése által, bizonyos törzsek esetén citotoxikus aktivitás növelést, és felerősített vírusellenes citokin- és antitestválaszt publikáltak (Harper et al., 2021).

MEGBESZÉLÉS

A mikrobiom és intenzív kutatása egy rendkívül dinamikus fejlődő kutatási terület, mely számos fent felsorolt betegség patomechanizmusában szerepet játszik és új lehetőségeket kínál számtalan kóros állapot köztük nagy népbetegségek gyógyításához. A bél mikrobiomot nagymértékben képes változtatni az étrend, az életkor, a stressz, különböző környezeti hatások, gyógyszerek pl. antibiotikumok szedése. A legújabb fejlesztések, pl. az új generációs szekvenálás már lehetővé teszi a bélflóra pontos összetételének meghatározását, a kóros baktériumfajok felismerését és összefüggések kutatását betegségekkel. Azonban még számtalan kérdés megválaszolatlan és további kutatások szükségesek a patomechanizmusok megértésében, és a bélflóra szerepének felkutatása szükséges különböző betegségek megelőzésében, kezelésében és diagnosztikájában is.

A bélflóra diverzitásának csökkenése diszbiotikus fajok túlnövekedését eredményezi, melyek számos népbetegség kialakulásában játszanak szerepet, mint pl. elhízás, magas vérnyomás, cukorbetegség, nem alkoholos zsírmáj, ízületi gyulladások, gyulladással járó bélbetegségek, daganatos betegségek és neuropszichiátriai rendellenességek. A megváltozott bélflóra fokozza a bélfal áteresztőképességét, metabolikus változásokat indukál, és alacsony intenzitású gyulladást fenntartva károsítja a szervezetet. Az egészséges életmód, a táplálkozás, a pro- és prebiotikumok, valamint a fizikai aktivitás a mikrobiom összetétele, valamint a bélnyálkahártya áteresztőképessége szempontjából kiemelt jelentőségű, az egészség pozitív irányba befolyásolható.

A bélflóra befolyásolása étkezéssel

A probiotikumok jótékony baktériumokat (pl. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) tartalmazó hasznos baktériumtörzsek, melyek a természetes bélflóra helyreállítását segítik. A probiotikus baktériumflórák pozitívan befolyásolják az immunrendszert és fenntartják a normál bél áteresztőképességet (Maldonado Galdeano, Cazorla, Lemme Dumit, Vélez, & Perdigón, 2019) adásuk indokolt pl. májkárosodás, metabolikus szindróma, gyulladással járó bélbetegség, vastagbélrák, bélgyulladások esetén is (Hakansson & Molin, 2011). A prebiotikumok olyan nem

emészthető élelmiszer-összetevők, melyekre nem hatnak a gyomor és a bélrendszer felső szakaszának emésztő enzimeik, változatlan formában jutnak el a vastagbélbe, és ott serkentik egyes jótékony hatású baktériumok szaporodását és / vagy aktivitását és ezáltal javítják a szervezet egészségét (Gibson & Roberfroid, 1995). Fontos prebiotikumforrás pl. a hagyma, fokhagyma, banán, bab, búza, csicsóka, articsóka, borsó, zabpehely és a tej.

A rostok olyan növényi eredetű szénhidrátok, melyeket a szervezet nem képes megemészteni, ezért változatlan formában jutnak el a vastagbélig és tápanyagként szolgálnak a jótékony bélbaktériumok számára. Ezért a teljes kiőrlésű gabonák, magas zöldség és gyümölcs bevitel, hüvelyesek, olajos magvak (dió, mogyoró, kesudió, mandula, lenmag, chiamag stb.) fogyasztása kiemelkedően fontos. Rostokból az Egészségügyi Világszervezet (*World Health Organization*) napi 25-38 gramm fogyasztást javasol bőséges folyadékfogyasztás mellett (World Health Organization, 2003). A rostús étrend serkenti a rövid szénláncú zsírsavak (*short-chain fatty acid*) termelődését és az energiahasznosulást, ezáltal védi a szervezetet a gyulladás és az inzulinrezisztencia kialakulása ellen (Brandsma, Houben, Fu, Shiri-Sverdlov, & Hofker, 2015).

A kiegyensúlyozott bélflórához hozzájárulnak még a fermentált, nem hőkezelt, erjesztett ételek is mint pl. a savanyú káposzta, kovászos uborka, kefir, joghurt, egyes sajtok, azonban a nyugati típusú étrend, feldolgozott élelmiszerek, finomított szénhidrátok, telített zsírok károsítják a bélhámsejtek védőgát funkcióját, ezzel elősegítik a kóros folyamatokat. Nagyon fontos megemlíteni, hogy kutatások szerint a D-vitamin a bélflóra összetételét is szabályozza, hiánya pedig diszbiózishoz vezet (Lee, 2015).

A bélflóra befolyásolása edzéssel

A másik rendkívül fontos terület a primer prevencióban a fizikai aktivitás, mert az edzés hatására javul az inzulinérzékenység, csökken a trigliceridszint, csökken az LDL-koleszterin, vagyis a „rossz” koleszterin szintje, a C-reaktív protein szint, fokozódik a koszorúér-áramlás, csökken a vérnyomás és az újabb ismereteink szerint a bélflóra diverzitása is változik (Fekete, Szilasi, Fazekas-

Pongor, Németh, & Varga, 2021). Egy aktívan edző ember (heti kb. 6-8 óra) bélflórája többféle baktériumból áll, mint a nem sportoló egészséges személyké (Szucs B, Szucs C, Petrekanits, & Varga, 2019). Tíz hetes edzés csökkentette a *Firmicutes* törzsek arányát, míg növelte a *Bacteriodesek* számát, e törzsek teszik ki a bélbaktériumok 90%-át. Az edző emberek belében nő a vajsav, az acetát, a propionát és a rövid szénláncú zsírsavak szintje az ezeket termelő baktériumoknak köszönhetően, melyek pozitívan hatnak a génszabályozásra, immunmodulációra, csökkentik az oxidatív stresszt (Szucs, Petrekanits, & Varga, 2018). rövid szénláncú zsírsavak bomlás-termékei aktiválják az adenosin-monofoszfát-aktivált protein kináz anyagcsere útvonalat, amely a lipid és glükóz metabolizmust kontrollálja. A bélflóra módosulása különböző gyulladással járó betegségekre hajlamosít, míg a fizikai aktivitás ellene hat (Varga et al., 2018). Azonban a nagyon intenzív testmozgás a bél vérellátásának csökkenése miatt növeli a bél áteresztőképességét, és így hasi panaszokat, hasmenést okozhat az élsportolóknak (Chen, Guo, Gui, & Xu, 2018).

Székettranszplantáció

A székettranszplantációt (*fecal microbiota transplantation*) már több mint 60 éve alkalmazzák, rendkívül hatékony a *Clostridium difficile* fertőzések eradikációjában és ígéretesek a terápiás eredményei metabolikus szindrómában, elhízásban is (Borody & Khoruts, 2011). A módszer lényege, hogy egy egészséges donortól/személytől nyert, speciális szuszpenziós készítménnyé alakított széket juttatnak a recipiens beteg bélrendszerébe vékonybél-, vagy gyomorszondán keresztül, esetleg vastagbél-tükrözés segítségével. A székletben lévő egészséges baktériumflóra kiszorítja a patogén törzseket és helyreállítja az élettani bélflórát (Borody & Khoruts, 2011). Egy kutatásban vékony férfitől metabolikus szindrómás férfi szervezetébe történő székettranszplantáció szignifikánsan javította az inzulinérzékenységet, megnövelte a mikrobiális diverzitást, valamint a butiráttermelő törzsek szaporodását (Chen Z et al., 2014). A székettranszplantációt sikerrel alkalmazták egyéb betegségek, például colitis ulcerosa és az irritábilis bél szindróma bizonyos eseteinek adjuváns terápiájában is (Johnsen et al, 2018), valamint allogén haemopoeticus őssejt átültetése után „graft versus host” betegség (az idegen

donor-sejtek okozta immunreakció) kialakulásának csökkentésében is (Biernat et al., 2020). Ezen kívül multirezisztens baktériumok intestinalis kolonizációjának eradikálásában is jelentős hatást értek el (Battipaglia et al., 2019). A széklettranszplantációnak már eddig is rendkívül komolyak az eredményei, és remélhetőleg a jövőben tovább bővülnek segítségével egyéb betegségek terápiás lehetőségei is.

Mikrobiom-kutatások

Fontos kutatási terület a gyógyszerfejlesztések világa. A testünkben élő ökoszisztéma egészségünk legfontosabb alapja, tartós épségéhez a kutatóknak meg kell alkotni egy új, környezetudatos gyógyszergyártást. Feladatuk olyan új gyógyszerek megtervezése a jövő nemzedéke számára, melyek együttműködnek a mikrobiom egészségével, felerősítik annak védő tevékenységét, és segítenek a kórokozók eltávolításában.

Másik fontos kutatási terület a mikrobiom és a daganatmetabolizmus, azaz a tumorsejtek, a gazdaszervezet és a mikrobiom kölcsönhatásainak vizsgálata, mert feltételezhető, hogy a mikrobiom megváltozása a metabolizmuson keresztül hajlamosít daganatok kialakulására. A kutatók arra keresik a választ, hogy a mikrobiom össze-

tételének elemzése alkalmazható-e vagy nem a rákos elfajulás korai felismerésére, a betegség prognosztizálására, és mikroflóra átültetésével gátolható-e a tumor növekedése.

KÖVETKEZTETÉSEK

Egyre intenzívebb kutatások tárgya a mikrobiom és egyre többet tudunk arról, hogy egészségünket és közérzetünket a velünk élő mikrobák határozzák meg, amelyek beleinkben, tüdőnkben, bőrünkön stb. helyeken velünk együtt élnek. Egyre gyakrabban találkozunk a mikrobiom kifejezéssel az egészséggel, mozgással, életmóddal, diétával foglalkozó cikkekben is a különböző ételeken és mozgáson keresztüli egészségfejlesztés tekintetében. A mikrobiom jelentősége és egészségünk megőrzésében betöltött szerepe vitathatatlan, az eddigi kutatási eredmények alapján elmondható, hogy az egyénre szabott gondolkodás és beavatkozások számos betegség és kóros állapot esetében pozitív hatással bír, azaz eredményesebben megelőzhető, szükség esetén kezelhető megfelelő táplálkozással, fermentált ételek fogyasztásával, helyes életmóddal, több mozgással, valamint különböző pro- és prebiotikumok fogyasztásával.

Információk a szerzőkről:

Varga János Tamás, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest, varga.janos_tamas@med.semmelweis-univ.hu

Fekete Mónika, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Népegészségtani Intézet, Budapest

Szarvas Zsófia, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Népegészségtani Intézet, Budapest

Fazekas-Pongor Vince, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Népegészségtani Intézet, Budapest

Fehér Ágnes, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Népegészségtani Intézet, Budapest

HIVATKOZÁSOK

Arató, A. (2013). Mérföldkövek az immunmediált bélbetegségek patomechanizmusának megértésében az elmúlt 35 évben. Diagnosztikájuk és terápiájuk fejlődése. *Orvosi Hetilap*, 154(38), 1512–1523. doi: [10.1556/OH.2013.29710](https://doi.org/10.1556/OH.2013.29710)

Acharya, C., & Bajaj, J. S. (2019). Altered microbiome in patients with cirrhosis and complications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(2), 307–321. doi: [10.1016/j.cgh.2018.08.008](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.008)

Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., Fernandes, G. R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J. M., Bertalan, M., Borruel, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., Kurokawa, K., ... Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473(7346), 174–180. doi: [10.1038/nature09944](https://doi.org/10.1038/nature09944)

- Bartels, T., De Schepper, S., & Hong, S. (2020). Microglia modulate neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Science (New York, N.Y.)*, 370(6512), 66–69. doi: [10.1126/science.abb8587](https://doi.org/10.1126/science.abb8587)
- Battipaglia, G., Malard, F., Rubio, M. T., Ruggeri, A., Mamez, A. C., Brissot, E., Giannotti, F., Dulery, R., Joly, A. C., Baylatry, M. T., Kossmann, M. J., Tankovic, J., Beaugerie, L., Sokol, H., & Mohty, M. (2019). Fecal microbiota transplantation before or after allogeneic hematopoietic transplantation in patients with hematologic malignancies carrying multidrug-resistance bacteria. *Haematologica*, 104(8), 1682–1688. doi: [10.3324/haematol.2018.198549](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.198549)
- Baxter, N. T., Zackular, J. P., Chen, G. Y., & Schloss, P. D. (2014). Structure of the gut microbiome following colonization with human feces determines colonic tumor burden. *Microbiome*, 2, 20. doi: [10.1186/2049-2618-2-20](https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-20)
- Biernat, M. M., Urbaniak-Kujda, D., Dybko, J., Kapelko-Słowik, K., Prajs, I., & Wróbel, T. (2020). Fecal microbiota transplantation in the treatment of intestinal steroid-resistant graft-versus-host disease: two case reports and a review of the literature. *The Journal of International Medical Research*, 48(6), 300060520925693. doi: [10.1177/0300060520925693](https://doi.org/10.1177/0300060520925693)
- Bik, E. M., Eckburg, P. B., Gill, S. R., Nelson, K. E., Purdom, E. A., Francois, F., Perez-Perez, G., Blaser, M. J., & Relman, D. A. (2006). Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(3), 732–737. doi: [10.1073/pnas.0506655103](https://doi.org/10.1073/pnas.0506655103)
- Brandsma, E., Houben, T., Fu, J., Shiri-Sverdlov, R., & Hofker, M. H. (2015). The immunity-diet-microbiota axis in the development of metabolic syndrome. *Current Opinion in Lipidology*, 26(2), 73–81. doi: [10.1097/MOL.0000000000000154](https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000154)
- Borody, T. J., & Khoruts, A. (2011). Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 9(2), 88–96. doi: [10.1038/nrgastro.2011.244](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.244)
- Caricilli, A. M., & Saad, M. J. (2013). The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*, 5(3), 829–851. doi: [10.3390/nu5030829](https://doi.org/10.3390/nu5030829)
- Chen, J., Pitmon, E., & Wang, K. (2017). Microbiome, inflammation and colorectal cancer. *Seminars in Immunology*, 32, 43–53. doi: [10.1016/j.smim.2017.09.006](https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.09.006)
- Chen, J., Guo, Y., Gui, Y., & Xu, D. (2018). Physical exercise, gut, gut microbiota, and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), 17. doi: [10.1186/s12944-017-0653-9](https://doi.org/10.1186/s12944-017-0653-9)
- Chen, Y., Zhou, J., & Wang, L. (2021). Role and mechanism of gut microbiota in human disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 625913. doi: [10.3389/fcimb.2021.625913](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913)
- Chen, Z., Guo, L., Zhang, Y., Walzem, R. L., Pendergast, J. S., Printz, R. L., Morris, L. C., Matafonova, E., Stien, X., Kang, L., Coulon, D., McGuinness, O. P., Niswender, K. D., & Davies, S. S. (2014). Incorporation of therapeutically modified bacteria into gut microbiota inhibits obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(8), 3391–3406. doi: [10.1172/JCI72517](https://doi.org/10.1172/JCI72517)
- Dave, M., Higgins, P. D., Middha, S., & Rioux, K. P. (2012). The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 160(4), 246–257. doi: [10.1016/j.trsl.2012.05.003](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.05.003)
- DeGruttola, A. K., Low, D., Mizoguchi, A., & Mizoguchi, E. (2016). Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(5), 1137–1150. doi: [10.1097/MIB.0000000000000750](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000750)
- Durack, J., & Lynch, S. V. (2019). The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *The Journal of Experimental Medicine*, 216(1), 20–40. doi: [10.1084/jem.20180448](https://doi.org/10.1084/jem.20180448)
- Fekete, M., Fazekas-Pongor, V., Szóllósi, G., Pákó J., Bodola, Cs., & Varga, J. T. (2020). A szérum C-reaktív protein szintjének klinikai előrejelző értéke COPD-ben. *Orvostovábbképző Szemle*, 27(3), 61–67.
- Fekete M., Szilasi, M., Fazekas-Pongor, V., Németh, A. N., & Varga, J. T. (2021): A betegségkockázat kapcsolata a fizikai aktivitással és a fittséggel. *Medicina Thoracalis (Budapest)*, 74, 82–90.
- Fekete, S., Szabó, D., Tamás, L., & Polony, G. (2019). A mikrobiom szerepe a fül-orr-gégészetben. *Orvosi Hetilap*, 160(39), 1533–1541. doi: [10.1556/650.2019.31451](https://doi.org/10.1556/650.2019.31451)
- Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of Nutrition*, 125(6), 1401–1412. doi: [10.1093/jn/125.6.1401](https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401)

- Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, *140*(6), 883–899. doi: [10.1016/j.cell.2010.01.025](https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025)
- Hakansson, A., & Molin, G. (2011). Gut microbiota and inflammation. *Nutrients*, *3*(6), 637–682. doi: [10.3390/nu3060637](https://doi.org/10.3390/nu3060637)
- Halmos, T., & Suba, I. (2016). A bélbakterióta élettani jellemzői és a dysbacteriosis szerepe az elhízásban, inzulinrezisztenciában, diabetesben és metabolikus szindrómában. *Orvosi Hetilap*, *157*(1), 13–22. doi: [10.1556/650.2015.30296](https://doi.org/10.1556/650.2015.30296)
- Haque, T. R., & Barritt, A. S., 4th (2016). Intestinal microbiota in liver disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, *30*(1), 133–142. doi: [10.1016/j.bpg.2016.02.004](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.004)
- Harper, A., Vijayakumar, V., Ouwehand, A. C., Ter Haar, J., Obis, D., Espadaler, J., Binda, S., Desiraju, S., & Day, R. (2021). Viral infections, the microbiome, and probiotics. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *10*, 596166. doi: [10.3389/fcimb.2020.596166](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.596166)
- Hartstra, A. V., Bouter, K. E., Bäckhed, F., & Nieuwdorp, M. (2015). Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *38*(1), 159–165. doi: [10.2337/dc14-0769](https://doi.org/10.2337/dc14-0769)
- Johnsen, P. H., Hilpüsch, F., Cavanagh, J. P., Leikanger, I. S., Kolstad, C., Valle, P. C., & Goll, R. (2018). Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, *3*(1), 17–24. doi: [10.1016/S2468-1253\(17\)30338-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30338-2)
- Karpiński, T. M. (2019). Role of oral microbiota in cancer development. *Microorganisms*, *7*(1), 20. doi: [10.3390/microorganisms7010020](https://doi.org/10.3390/microorganisms7010020)
- Kerti, M., Balogh, Zs., & Varga, J. T. (2015). Új eszközök a pulmonológiai fizioterápiában. *Medicina Thoracalis (Budapest)*, *68*, 200–205.
- Kim, N., Yun, M., Oh, Y. J., & Choi, H. J. (2018). Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with probiotics. *Journal of Microbiology (Seoul, Korea)*, *56*(3), 172–182. doi: [10.1007/s12275-018-8032-4](https://doi.org/10.1007/s12275-018-8032-4)
- Leclercq, S., Matamoros, S., Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Jamar, F., Stärkel, P., Windey, K., Tremaroli, V., Bäckhed, F., Verbeke, K., de Timary, P., & Delzenne, N. M. (2014). Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(42), E4485–E4493. doi: [10.1073/pnas.1415174111](https://doi.org/10.1073/pnas.1415174111)
- Lee, C. J., Sears, C. L., & Maruthur, N. (2020). Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1461*(1), 37–52. doi: [10.1111/nyas.14107](https://doi.org/10.1111/nyas.14107)
- Lee, D., Albenberg, L., Compher, C., Baldassano, R., Piccoli, D., Lewis, J. D., & Wu, G. D. (2015). Diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, *148*(6), 1087–1106. doi: [10.1053/j.gastro.2015.01.007](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.007)
- Lin, L., Zheng, L. J., & Zhang, L. J. (2018). Neuroinflammation, gut microbiome, and Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, *55*(11), 8243–8250. doi: [10.1007/s12035-018-0983-2](https://doi.org/10.1007/s12035-018-0983-2)
- Lupo, G., Rocchetti, G., Lucini, L., Lorusso, L., Manara, E., Bertelli, M., Puglisi, E., & Capelli, E. (2021). Potential role of microbiome in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Scientific Reports*, *11*(1), 7043. doi: [10.1038/s41598-021-86425-6](https://doi.org/10.1038/s41598-021-86425-6)
- Maldonado Galdeano, C., Cazorla, S. I., Lemme Dumit, J. M., Vélez, E., & Perdigon, G. (2019). Beneficial effects of probiotic consumption on the immune system. *Annals of Nutrition & Metabolism*, *74*(2), 115–124. doi: [10.1159/000496426](https://doi.org/10.1159/000496426)
- Mangiola, F., Ianiro, G., Franceschi, F., Fagioli, S., Gasbarrini, G., & Gasbarrini, A. (2016). Gut microbiota in autism and mood disorders. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(1), 361–368. doi: [10.3748/wjg.v22.i1.361](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i1.361)
- Marasco, G., Di Biase, A. R., Schiumerini, R., Eusebi, L. H., Iughetti, L., Ravaioli, F., Scaioli, E., Colecchia, A., & Festi, D. (2016). Gut microbiota and celiac disease. *Digestive Diseases and Sciences*, *61*(6), 1461–1472. doi: [10.1007/s10620-015-4020-2](https://doi.org/10.1007/s10620-015-4020-2)
- Marsh, P. D., Martin, M. V. (2012). *Oral Microbiology* (5th ed.) Springer.

- Nguyen, T. T., Kosciolok, T., Eyler, L. T., Knight, R., & Jeste, D. V. (2018). Overview and systematic review of studies of microbiome in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 99, 50–61. doi: [10.1016/j.jpsychires.2018.01.013](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.01.013)
- Pallen, M. J., & Quraishi, M. N. (2017). The gut microbiota and the hepatologist: Will our bugs prove to be the missing link?. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 35(4), 377–383. doi: [10.1159/000456590](https://doi.org/10.1159/000456590)
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., Xie, Y., ... Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59–65. doi: [10.1038/nature08821](https://doi.org/10.1038/nature08821)
- Szucs, B., Petrekanits, M., & Varga, J. (2018). Effectiveness of a 4-week rehabilitation program on endothelial function, blood vessel elasticity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Thoracic Disease*, 10(12), 6482–6490. doi: [10.21037/jtd.2018.10.104](https://doi.org/10.21037/jtd.2018.10.104)
- Szucs, B., Szucs, C., Petrekanits, M., & Varga, J. T. (2019). Molecular characteristics and treatment of endothelial dysfunction in patients with COPD: A review article. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4329. doi: [10.3390/ijms20184329](https://doi.org/10.3390/ijms20184329)
- Tai, N., Wong, F. S., & Wen, L. (2015). The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 16(1), 55–65. doi: [10.1007/s11154-015-9309-0](https://doi.org/10.1007/s11154-015-9309-0)
- Clapp, M., Aurora, N., Herrera, L., Bhatia, M., Wilen, E., & Wakefield, S. (2017). Gut microbiota's effect on mental health: The gut–brain axis. *Clinics and Practice*, 7(4), 987. doi: [10.4081/cp.2017.987](https://doi.org/10.4081/cp.2017.987)
- Varga, J., Palinkas, A., Lajko, I., Horváth, I., Boda, K., & Somfay, A. (2016). Pulmonary arterial pressure response during exercise in COPD: A correlation with C-reactive protein (hsCRP). *The Open Respiratory Medicine Journal*, 10, 1–11. doi: [10.2174/1874306401610010001](https://doi.org/10.2174/1874306401610010001)
- Varga, J. (2016) A légzésrehabilitáció elméleti és gyakorlati lapjai. Ellátási színterei. *Korányi Bulletin*, 1, 44–47.
- Varga, J. (2018). Krónikus obstruktív tüdőbetegség. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 23, 54–58.
- Varga, J. (2018). *A pulmonológiai rehabilitáció kézikönyve*. SpringMed Kiadó.
- Varga, J., Munkácsi, A., Máthé, Cs., Somfay, A., Bálint, B., Lovász, O., Várdi, K., Pesti, A., Koncz, M., & Szilasi, M. (2018). A belégző izmok tréningjének hatása a betegek fizikai állapotára COPD-ben. *Medicina Thoracalis (Budapest)*, 71(2), 96–102.
- Walker, A. W., Sanderson, J. D., Churcher, C., Parkes, G. C., Hudspith, B. N., Rayment, N., Brostoff, J., Parkhill, J., Dougan, G., & Petrovska, L. (2011). High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiology*, 11, 7. doi: [10.1186/1471-2180-11-7](https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-7)
- Wilkins, L. J., Monga, M., & Miller, A. W. (2019). Defining dysbiosis for a cluster of chronic diseases. *Scientific Reports*, 9(1), 12918. doi: [10.1038/s41598-019-49452-y](https://doi.org/10.1038/s41598-019-49452-y)
- World Health Organization. (2003). *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation, Geneva, 28 January - 1 February 2002*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42665>
- Wu, J. C. (2012). Psychological co-morbidity in functional gastrointestinal disorders: Epidemiology, mechanisms and management. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 18(1), 13–18. doi: [10.5056/jnm.2012.18.1.13](https://doi.org/10.5056/jnm.2012.18.1.13)
- Zhuang, H., Cheng, L., Wang, Y., Zhang, Y. K., Zhao, M. F., Liang, G. D., Zhang, M. C., Li, Y. G., Zhao, J. B., Gao, Y. N., Zhou, Y. J., & Liu, S. L. (2019). Dysbiosis of the gut microbiome in lung cancer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 112. doi: [10.3389/fcimb.2019.00112](https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00112)