

A Lactiplantibacillus plantarum SNI3 hatása a bél mikrobiomra és szerepe a bél-agy és bél–here tengely szabályozásában

Doktori értekezés

Juhász Balázs

Semmelweis Egyetem
Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kovács Krisztina, D.Sc., tudományos tanácsadó

Hivatalos bírálók: Dr. Lele Zsolt, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Dr. Vásárhelyi Barna D.Sc, egyetemi tanár, intézet igazgató

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Bereczki Dániel, MD, D.Sc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Tóth Máté, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Dr. Gyertyán István Ph.D., tudományos főmunkatárs

Budapest
2025

Bevezetés

A bél mikrobiom és jelentősége

A bél mikrobiom a szervezet egyik legösszetettebb és legdinamikusabb ökoszisztémája, amely a gasztrointesztinális traktusban élő mikroorganizmusok genetikai állományát jelenti. A bél mikrobiom fontos szerepet játszik a tápanyag-anyagcserében, az immunválasz szabályozásában, valamint a bél barrier integritásának fenntartásában. A bél mikrobióta főként Firmicutes és Bacteroidetes törzsekből áll, de kisebb mértékben előfordulnak Actinobacteria, Proteobacteria és más csoportok is. A mikrobiom összetételét számos tényező, köztük az étrend, a gyógyszerek – különösen az antibiotikumok –, az életkor és a stressz is befolyásolja. Bár egészséges emberekben viszonylag stabil, a bélflóra rendkívül érzékenyen reagál a környezeti változásokra, és aktívan alakítja a gazdaszervezet fiziológiáját.

A férfi reprodukív rendszer élettana

A férfi reprodukív egészség egyre nagyobb figyelmet kap, mivel globális vizsgálatok szerint az utóbbi évtizedekben jelentősen csökkent a spermiumszám és a sperma minősége. Ezeket a változásokat környezeti, táplálkozási és életmódbeli tényezőkkel, köztük endokrin diszruptoroknak való kitettséggel hozzák összefüggésbe. A férfi reprodukív működés a hipotalamusz-hipofízis-gonád (HPG) tengely hormonális szabályozásától függ. A hipotalamuszból felszabaduló gonadotropin-felszabadító hormon (GnRH) serkenti az agyalapi mirigy FSH és LH termelését, amelyek a here működését szabályozzák, így biztosítva a spermatogenezist és a tesztoszterontermelést.

A tengely zavarai a termékenység és a hormonális egyensúly károsodásához vezethetnek.

A hipotalamusz-hipofízis-mellékvese (HPA) tengely szerepe

A stressz kulcsszerepet játszik a fiziológiai működések befolyásolásában, elsősorban a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese (HPA) tengely aktiválásán keresztül. A stressz hatására felszabaduló kortikotropin-felszabadító hormon (CRH) beindítja a glükokortikoidok termelődését, amelyek rövid távon segítik az energia-mobilizálást és az immunválasz szabályozását. Hosszan tartó stressz esetén azonban a HPA tengely visszacsatolási mechanizmusai károsodhatnak, ami tartósan magas kortikoszteron szinthez, gyulladásához, valamint anyagcsere- és reprodukzív zavarokhoz vezethet.

A bél mikrobiom hatásai a bél-agy és bél-here tengely működésére

A bél mikrobiom nem csupán lokális hatással bír, hanem jelentős rendszerszintű szerepet is betölt. A mikrobiota által termelt metabolitok – például a rövid szénláncú zsírsavak (SCFA-k), epesavak, vitaminok és aminosav-származékok – közvetlenül befolyásolják az anyagcserét, az immunválaszt és az bél fal barrier működését. Az SCFA-k, különösen a vajsav, ecetsav és propionsav, az epitelsejtek energiaforrásai, erősítik a bélnyálkahártyát, fokozzák a nyáktermelést, és csökkentik a gyulladásos citokinek szintjét. Ezen felül képesek immunsejteken keresztül közvetetten is hatni a gazdaszervezetre, például a szabályozó T-sejtek differenciálódásának elősegítésével.

Az utóbbi években világossá vált, hogy a bél mikrobióta aktívan befolyásolja a HPA tengely működését és a stresszre adott válaszokat. A mikrobiális anyagcseretermékek, különösen a rövid szénláncú zsírsavak (SCFA-k), hatással vannak az agy fejlődésére, a mikroglia aktivitására és a neuroinflammációra. A csíramentes egerek (germ-free, GF) fokozott HPA-aktivitást és megváltozott viselkedést mutatnak, amelyek részben helyreállíthatók mikrobiális kolonizációval, különösen a korai életperiódusban. Ugyanakkor a stressz önmagában is képes módosítani a bél mikrobiom diverzitását, rontva a bél permeabilitását, és hozzájárulva a pszichés zavarok kialakulásához.

A bél mikrobiom szerepe túlmutat az agyi működésen, egyre több bizonyíték támasztja alá annak hatását a férfi reproduktív működésre is. A mikrobiális metabolitok befolyásolják a here-vér gát (blood-testis barrier, BTB) integritását, valamint a here immunológiai és endokrin folyamatait. Csíramentes egerekben a BTB fejlődése késik, és a tight junction fehérjék expressziója csökken, míg a vajsavat termelő baktériumok (pl. *Clostridium tyrobutyricum*) képesek helyreállítani a gát integritását. A diszbiózis, különösen magas zsírtartalmú étrend mellett, szisztémás gyulladáshoz, megváltozott metabolit-termeléshez és romló spermaképződéshez vezet.

A bél mikrobiom célzott befolyásolása probiotikumokkal és antibiotikumokkal

A bél mikrobiom célzott módosítása ígéretes lehetőség a gazdaszervezet fiziológiájának befolyásolására. A probiotikumok, különösen a *Lactobacillus* fajok, elősegítik az immunregulációt, támogatják a bélbarriert és hozzájárulnak az egészséges mikrobiom-egyensúlyhoz. Bár főként gasztrointesztinális és immunológiai szempontból vizsgálták őket, a probiotikumok potenciálisan befolyásolhatják a stresszhez kapcsolódó viselkedést és a reprodukív működést is, azonban ezek a hatások még nem kellően feltártak. Ezzel szemben az antibiotikumok, noha nélkülözhetetlenek a fertőzések kezelésében, jelentősen megzavarják a bél mikrobiom összetételét, csökkentik a mikrobiális diverzitást, rontják a bél barrier funkcióját, és hosszú távon befolyásolhatják a hormonális és reprodukív működést. A különböző antibiotikum-kezelések reprodukív hatásait azonban még nem vizsgálták szisztematikusan.

Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a mikrobiom a környezeti tényezők, az idegrendszer és a reprodukív szervek közötti kapcsolat fontos közvetítője. A probiotikumok által irányított mikrobiom-módosítások feltárása új lehetőségeket nyithat a stresszreziliencia és a férfi termékenység javítására irányuló terápiás megközelítések számára.

Célkitűzések

A doktori munkám központi célja annak vizsgálata, hogy a bél mikrobiom módosítása miként befolyásolja a stresszhez kapcsolódó viselkedést és a hím egerek reprodukív fiziológiáját. A kutatás fókuszában a mikrobiom antibiotikumokkal történő modulációja, valamint a *Lactiplantibacillus plantarum* SNI3 probiotikus kezelésének hatásai állnak.

A disszertáció célkitűzései az alábbiak szerint foglalhatók össze:

1. A széles spektrumú antibiotikum-koktél és a bélre szelektív antibiotikum hatásának összehasonlítása a vastagbél mikrobiomjára és a gazda viselkedésére.
2. A *Lactiplantibacillus plantarum* SNI3 probiotikum viselkedésre, a HPA tengely működésére, a reprodukív fiziológiára és a hormonális válaszokra gyakorolt hatásának jellemzése.
3. Annak bizonyítása, hogy a *L. plantarum* SNI3 fiziológiás hatásait a bél mikrobiom közvetíti, és ezek a hatások széklet-mikrobiom transzplantációval (FMT) átvihetők.
4. Olyan mikrobiális metabolitok azonosítása, amelyek közvetítik a *L. plantarum* SNI3 jótékony hatásait a gazdaszervezetre.

Anyagok és módszerek

Kísérleti állatok és tartási körülmények

Felnőtt hím C57BL/6J egereket használtunk (150–200 napos), melyeket az MTA KOKI SPF állatházában tenyésztettek. A vizsgálatokat szabályozott MD környezetben (12:12 h világos/sötét ciklus, 21–22 °C, 65% páratartalom) végeztük. Az állatok VRF1 tápot és vizet kaptak ad libitum. Testtömeget hetente, testösszetételt EchoMRI™ készülékkel mértünk. A szexuális viselkedésvizsgálathoz ösztruszban lévő nőstényeket használtunk. Az eljárásokat engedélyezte az Állatkísérleti Etikai Bizottság (PEI/001/29-4/2013).

Lactiplantibacillus plantarum SNI3 kezelés

A *L. plantarum* SNI3 törzset J. Kukolya izolálta, és az NCAIM gyűjteményben került letétbe (NCAIM (P) B 001482). A baktériumot MRS táptalajon anaerob módon, 37 °C-on tenyésztettük, majd centrifugáltuk, mostuk és steril vízben szuszpendáltuk. Az egerek a baktériumszuspenziót ivóvízként kapták ($\sim 5 \times 10^8$ CFU/állat/nap) 4 héten át. Kontroll állatok steril csapvizet fogyasztottak.

Inaktiválás: A baktériumokat enzimatis emésztéssel és szonikálással, vagy hőkezeléssel (80 °C, 1 óra) inaktiváltuk. Az inaktiválás hatékonyságát agarlemez tenyésztéssel ellenőriztük.

Krónikus variábilis stressz (CVS) protokoll

Négy állatcsoportot vizsgáltunk: kontroll + víz, kontroll + *L. plantarum*, stressz + víz, stressz + *L. plantarum*

(n=20/csoport). A CVS során az állatok napi kétszer véletlenszerűen kiválasztott pszichés stresszoroknak voltak kitéve 4 héten keresztül. A stresszorok között szerepelt: szociális vereség, kényszerúsztatás, cirkadian ritmus zavarása, nedves alom, zsúfoltság, rázatás, izoláció, patkány ürülék stb.

Kétlépcsős stressz protokoll: Egyes állatok korai életkori stresszt (anyai szeparáció, P1–P12) követően felnőtt korban is CVS kezelésben részesültek.

Rifaximin-kezelés: Egyes csoportok rifaximint (300 mg/kg/nap) kaptak 5% Hypromellose vivőanyagban, ivóvíz útján.

Antibiotikumkezelés és széklet mikrobiom transzplantáció (FMT):

Antibiotikum-kezeléshez ampicillin, gentamicin, vancomycin és metronidazol keverékét alkalmaztuk, melyet gyomor szondával adtunk be. Az FMT során kontroll vagy *L. plantarum* SNI3-kezelt állatok székletéből izolált mikrobiomot juttattunk antibiotikum-előkezelt egerekbe. A transzplantáció 5 egymást követő napon, majd hetente történt fenntartó dózisban.

γ -glutamil glutamát kezelések

Különálló állatcsoportokon vizsgáltuk a γ -GluGlu hatását szájon át (1 mg/kg), intraperitoneálisan (1–100 mg/kg) vagy intratesticularisan (100 pg–10 ng/testis). Ezt követően spermiumszámot és tesztoszteronszintet mértünk.

Viselkedés tesztek

A következő viselkedéstesztek kerültek alkalmazásra:

- **Emelt palló teszt** – szorongásszerű viselkedés,
- **Nyílt tér** – lokomotoros aktivitás, szorongás,
- **Üveggolyó-elásás** – repetitív viselkedés,
- **Szociális interakció** – proszociális és agresszív viselkedés,
- **Szexuális viselkedés** – hím és ösztrospanban lévő nőstények között, 30 perces interakcióban.

Szövetminták, DNS- és hormonvizsgálatok

Az állatok dekapitálását követően vért, hipotalamuszt, agyalapi mirigyet, heréket, mellék heréket, colon- és cecumtartalmat gyűjtöttünk. A spermiumszámot manuálisan Bürker kamrával, míg a spermiumok mozgékonyágát számítógépes (CASA) módszerrel határoztuk meg. A hormonszinteket (tesztoszteron, kortikoszteron) ELISA és RIA módszerrel mértük.

Génexpressziós vizsgálatok

A here-, hipotalamusz- és agyalapi mirigy-mintákból TRI reagenssel homogenizált minta alapján teljes mRNS-t izoláltunk, a DNS-szennyeződést DNáz I kezeléssel távolítottuk el. A reverz transzkripció és qPCR (ABI StepOnePlus) EvaGreen reakcióval történt. A saját tervezésű primerekkel végzett vizsgálatokat GAPDH-re normalizáltuk, a $2^{-\Delta\Delta CT}$ módszerrel értékeltük. A termékek specifikusságát olvadási görbével ellenőriztük.

Mikrobiom-analízis

A vastagbél-tartalomból kivont DNS alapján 16S rRNS szekvenálást végeztünk az Illumina MiSeq platformon. A szekvenciákat Qiime2 segítségével dolgoztuk fel (Cutadapt, DADA2), az OTU-kat 99%-os azonosság alapján a Greengenes adatbázissal azonosítottuk.

Metabolomikai (MALDI-MSI) vizsgálat

A. L. plantarum SNI3-kezelésre fenotípusos választ mutató állatok heremetszeteit MALDI-MSI módszerrel vizsgáltuk (Bruker Solarix 7T FT-ICR-MS, 50 μ m felbontás, 9-aminoakridin mátrix). Az adatok SCiLS és FlexImaging szoftverrel kerültek feldolgozásra.

Metabolit-annotáció és hálózatelemzés

A spektrumokat MATLAB szoftverrel előfeldolgoztuk, a metabolitokat HMDB és METASPACE adatbázis alapján azonosítottuk. A metabolikus útvonalak elemzése MetaboAnalyst és KEGG adatbázis alapján történt. A funkcionális kapcsolatokat Cytoscape szoftverrel metabolit-hálózatban ábrázoltuk.

Statisztikai elemzés

Az adatokat GraphPad Prism szoftverrel elemeztük. Kétmintás t-próbát, kétutas ANOVA-t Sidak post hoc teszttel, illetve egyutas ANOVA-t Dunnett post hoc teszttel használtunk. A mikrobiom és spermiumszám közötti korrelációt Spearman korrelációval vizsgáltuk ($p < 0,05$).

Eredmények

A széles spektrumú és nem felszívódó antibiotikum-kezelés hatása viselkedésre és bakteriális DNS-szintre

A bél mikrobiom viselkedésre gyakorolt hatását széles spektrumú antibiotikum-koktéllal (ampicillin, gentamicin, vankomicin, metronidazol) és a nem felszívódó rifaximinnel vizsgáltuk. A háromnapos antibiotikum-kezelés után végzett nyílt tér (OF) és emelt palló (EPM) tesztek alapján sem az általános aktivitás, sem a szorongásos viselkedés nem változott számottevően.

A kétlépcsős stressz protokollt alkalmazva, amely anyai szeparációt és krónikus változó stresszt foglalt magába a rifaximin kezelés sem befolyásolta a szorongásos viselkedés mutatóit. A nyílt karokba történő belépések száma és az első belépési látencia sem mutattak eltérést, függetlenül a stresszterheléstől.

A vastagbél tartalom DNS koncentrációját elemezve megállapítottuk, hogy a széles spektrumú antibiotikum kezelés jelentős DNS koncentráció csökkenést okozott, míg a rifaximin nem befolyásolta számottevően a bélbaktériumok mennyiségét. Ez arra utal, hogy a rifaximin nem idéz elő teljes mikrobiom kiürülést.

A *Lactiplantibacillus plantarum* SNI3 hatásai

Felnőtt hím C57BL/6 egerek négy héten át kaptak *L. plantarum* SNI3 szuszpenziót (5×10^7 CFU/ml) steril csapvízben. A kezelés jól tolerálható volt, emésztési zavarokat vagy kóros viselkedést nem figyeltünk meg.

Viselkedésre gyakorolt hatás

A nyílt tér teszt nem mutatott szignifikáns eltérést sem a mozgási aktivitásban, sem a szorongásos viselkedés indirekt mutatóiban. Bár a kezelt állatok hajlamosabbak voltak a középső zóna felé, ez nem érte el a statisztikai szignifikanciát.

A márvány golyók elásásos tesztben a probiotikumot kapó egerek szignifikánsan kevesebb márvány golyót ástak el, jelezve a repetitív, kompulzív viselkedés csökkenését.

A szociális interakciós teszt során fokozott proszociális viselkedést (pl. orr-orr kontaktus, követés) tapasztaltunk, miközben az agresszív és elkerülő viselkedés ritkábban fordult elő.

A szexuális viselkedés vizsgálata során a orr-orr kontaktus, genitális szaglási és ráugrásos epizódok gyakorisága és időtartama nőtt a kezelt egerekben, de más paraméterekben nem találtunk különbséget.

A *L. plantarum* SNI3 hatása a bél mikrobiom összetételére

A 16S rRNS szekvenálás alapján a *L. plantarum* SNI3 kezelés nem eredményezett szignifikáns eltérést a vastagbél mikrobiom törzsszintű összetételében. Bár a *Firmicutes* arány nőtt, a *Bacteroidetes* csökkent, a *Firmicutes-Bacteroidetes* arány nem változott jelentősen.

Családszinten a *Lactobacillaceae* és *Monoglobaceae* aránya emelkedett, míg az *Eubacterium coprostanoligenes* és *Akkermansiaceae* csökkent a probiotikumot kapó állatokban. Genusz szinten a *Lactiplantibacillus* és a

Lachnospiraceae NK4A136 csoport aránya megnőtt, míg az *Akkermansia* jelenléte jelentősen csökkent a kezelést követően.

A *L. plantarum* SNI3 hatása a testösszetételre, táplálékfelvételre és szervtömegekre

A *L. plantarum* SNI3 kezelés nem változtatta meg szignifikánsan a testtömeget, táplálék- és vízfogyasztást. Testösszetétel-elemzés alapján azonban a kezelt egerekben csökkent a zsírtömeg, míg a sovány izomtömeg szignifikánsan nőtt.

A here tömege emelkedett a kezelést követően, míg az mellék here tömeg normalizált tömege nem mutatott különbséget a kontrollcsoporthoz képest.

A L. plantarum SNI3 kezelés hatása a HPA-tengely működésére

Akut stressz:

A szociális interakciós teszt által kiváltott akut stressz során a szérum kortikoszteron (CORT) szint mindkét csoportban nőtt, azonban a *L. plantarum* SNI3-kezelés szignifikánsan csökkentette a HPA-tengely aktivációját, mérsékelve a CORT-szint emelkedését.

Krónikus stressz:

Krónikus változó stressz (CVS) esetén a testtömeg jelentősen csökkent csak a CVS+víz állatoknál. A mellékvesék tömege minden stresszelt csoportban nőtt, a csecsemőmirigy tömege csökkenést mutatott. A CVS szignifikáns kortikoszteron-emelkedést váltott ki, amit a

L. plantarum SNI3 kezelés hatékonyan tompított. A probiotikum emellett növelte a tesztoszteronszintet a nem stresszelt egerekben, de stressz mellett nem volt hatása. A vastagbél tartalom DNS-szintje nem változott sem a stressz, sem a kezelés hatására.

Viselkedés:

Az open field teszt paraméterei krónikus stressz esetén nem különböztek szignifikánsan a kezelési csoportok között.

A *L. plantarum* SNI3 hatása a hipotalamusz-hipofízis-gonád (HPG) tengelyre

Hormonális szabályozás és génexpressziós változások

A HPG-tengely vizsgálata során a hipotalamuszban és az agyalapi mirigyben nem észleltünk szignifikáns eltérést a GnRH, FSH β és LH β génexpresszióban. Ugyanakkor a *L. plantarum* SNI3 kezelés hatására a hipotalamikus oxitocin (Oxt) mRNS-szintje szignifikánsan emelkedett, ami arra utal, hogy a probiotikum befolyásolhatja a társas és reprodukzív viselkedést szabályozó neuroendokrin mechanizmusokat. A here szöveteiben az inhibin útvonalakhoz tartozó Inha, Inhba és Inhbb gének expressziója nem változott. A kezelés ugyanakkor szignifikáns emelkedést eredményezett a szérumban a tesztoszteronszintben, ami a fokozott androgénválaszt tükrözheti.

A herecsatornák morfológiájának változása

A kezelés hatására a herék tömege megnövekedett, amit szövettani vizsgálatok is alátámasztottak: a herecsatornák

átmérője és a csírahám vastagsága szignifikánsan nagyobb volt a kezelt állatokban. Ez a spermatogenezis fokozódására utal, amely a megemelkedett szérumszorosztéron szintet is támogat.

L. plantarum SNI3 kezelés hatása a spermium paraméterekre

A probiotikus kezelés szignifikánsan növelte a mellék here caudális részéből izolált spermiumok számát. A spermiumok morfológiája nem mutatott szignifikáns eltérést, és a tripla fluoreszcens festés sem jelzett különbségeket az akroszóma vagy a citoszkeleton szerkezetében. A mozgékonyági vizsgálatok szerint a mozgékony spermiumok aránya is magasabb volt a *L. plantarum* SNI3-kezelt csoportban.

A L. plantarum SNI3 életképességének szerepe

Összehasonlítva az élő, lizált és hőkezelt baktériumformák hatását, csak az élő baktérium képes növelni a spermiumszámot. Ez arra utal, hogy a metabolikusan aktív baktérium jelenléte elengedhetetlen a hatás kiváltásához.

Korreláció a mikrobiom és spermiumszám között

A spermiumszám pozitívan korrelált a *Lactiplantibacillus plantarum* és a *Lachnospiraceae* jelenlétével, míg az *Akkermansia* bősége negatív korrelációt mutatott, ami összhangban van az előző vizsgálati eredményekkel.

A széklet mikrobiom-transzplantáció hatása

Széklet mikrobiom-transzplantációval igazoltuk, hogy a *L. plantarum* SNI3-kezelés reprodukció hatása a mikrobiom közvetítésével valósul meg. Az SNI3-donoroktól

származó FMT növelte a vastagbél tartalom DNS koncentrációját a spermiumszámot és a szérum tesztoszteronszintet. A kontroll donoroktól származó mikrobiom-transzplantáció nem okozott ilyen változásokat.

A széles spektrumú antibiotikumkezelés okozta spermiumszám csökkenés a bél mikrobiom deplécióján keresztül

A széles spektrumú antibiotikum-kezelés jelentősen csökkentette a spermiumszámot, míg a szérum tesztoszteronszint csak enyhe csökkenést mutatott. A vakbél súlyának növekedése a bélflóra kiürülését jelezte. A spermiumszám és a vakbél-tömeg között negatív korreláció mutatkozott, ami a mikrobiom szerepét hangsúlyozza a férfi termékenység szabályozásában.

Anyagcsere-változások a herében

A *L. plantarum* SNI3 kezelés jelentős metabolikus változást okozott a herében. Csökkent több kulcsfontosságú energia anyagcsere folyamatokban fontos metabolit (pl. glükóz, szukcinát, fumarát), miközben nőtt több zsírsav (pl. palmitinsav, oleinsav) mennyisége. A legnagyobb mértékben a palmitil-glükuronid szintje nőtt, mely a metabolitok kiválasztásában játszhat szerepet. Emellett több nem proteogén aminosav (pl. GABA, DMG) és dipeptid (pl. GluGlu) szintje is emelkedett.

GluGlu metabolit és anyagcsereút vonalak

A *L. plantarum* SNI3 kezelés hatására több metabolikus útvonal aktivitása megváltozott a herében. Fokozódott a glükuronát- és dipeptid-anyagcsere, míg több aminosav-,

szénhidrát- és linolsav-útvonala csökkent aktivitást mutatott. A gamma glutamil glutamát (GluGlu) volt a legnagyobb mértékben emelkedő metabolit, amely főként a herecsatornában halmozódott fel, utalva annak lehetséges szerepére a spermatogenezis szabályozásában.

A γ -glutamil-glutamát hatása reprodukzív funkciókra

Az intraperitoneális és intratesztikuláris beadás során a γ -glutamil glutamát dózisfüggően növelte a spermiumszámot, míg az orális adagolás hatástalan volt. A relatív here súlya magasabb volt a nagyobb dózisú i.p. kezeléseknél, de a szérumban a tesztoszteronszint egyik beviteli mód esetén sem változott. Ez arra utal, hogy a γ -GluGlu lokális hatást fejt ki a spermatogenezis fokozásában.

Következtetések

1. A széles spektrumú antibiotikumkezelés csökkenti a bél mikrobiom mennyiségét és a spermiumszámot, anélkül, hogy befolyásolná a tesztoszteronszintet vagy a viselkedést.
2. A nem felszívódó rifaximin nem módosította a bélbaktériumok DNS-szintjét és nem befolyásolta a szorongásszerű viselkedést, még stresszhelyzetben sem.
3. A *Lactiplantibacillus plantarum* SNI3 probiotikum javítja a hím reprodukzív funkciókat: növeli a spermiumszámot, a hereméretet, a tesztoszteronszintet, és fokozza a proszociális és szexuális viselkedést. Emellett mérsékli a stresszre adott kortikoszteron-választ.
4. A széklet mikrobiom transzplantáció igazolta, hogy a probiotikum hatásait a bél mikrobiom közvetíti: helyreállítja a spermiumszámot és a hormonális egyensúlyt.
5. A mikrobiom-eredetű γ -glutamil-glutamát (γ -GluGlu) metabolit szerepet játszik a spermatogenezis fokozásában, amit a célzott adagolás is megerősített.

Összegzésként, a mikrobiom célzott befolyásolása új lehetőségeket nyit a férfi reprodukciós és pszichés egészség támogatásában.

Saját publikációk jegyzéke

A doktori disszertáció alapját képező publikációk

Juhász B, Horváth K, Kuti D, Shen J, Feuchtinger A, Zhang C, Bata-Vidács I, Nagy I, Kukolya J, Witting M, Baranyi M, Ferenczi Sz, Walch A, Sun N, Kovács KJ. Dipeptide metabolite, glutamyl-glutamate mediates microbe-host interaction to boost spermatogenesis. *SCIENTIFIC REPORTS* 14:1 pp: 21864, 18 p. (2024)

Kuti D, Winkler Zs, Horváth K, **Juhász B**, Paholcsek M, Stágel A, Gulyás G, Czeglédi L, Ferenczi Sz, Kovács KJ. Gastrointestinal (non-systemic) antibiotic rifaximin differentially affects chronic stress-induced changes in colon microbiome and gut permeability without effect on behavior. *BRAIN, BEHAVIOR, AND IMMUNITY* 84pp. 218-228, 11p. (2020)

Egyéb publikációk

Horváth K, Vági P, **Juhász B**, Kuti D, Ferenczi S, Kovács KJ. Sex Differences in the Neuroendocrine Stress Response: A View from a CRH-Reporting Mouse Line. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* 25(22):12004. (2024)

Horváth K, **Juhász B**, Kuti D, Ferenczi S, Kovács KJ. Recruitment of Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) Neurons in Categorically Distinct Stress Reactions in the Mouse Brain. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* 21;24(14):11736. (2023)

Kuti D, Winkler Z, Horváth K, **Juhász B**, Szilvász-Szabó A, Fekete C, Ferenczi S, Kovács KJ. The metabolic stress response: Adaptation to acute-, repeated- and chronic challenges in mice. **ISCIENCE**. 30;25(8):104693. (2022)

Ferenczi S, Solymosi N, Horváth I, Szeőcs N, Grózer Z, Kuti D, **Juhász B**, Winkler Z, Pankotai T, Sükösd F, Stágel A, Paholcsek M, Dóra D, Nagy N, Kovács KJ, Zaroni I, Szallasi Z. Efficient treatment of a preclinical inflammatory bowel disease model with engineered bacteria. **MOLECULAR THERAPY. METHODS & CLINICAL DEVELOPMENT** 20; 20:218-226. (2020)

Winkler Z, Kuti D, Polyak A, **Juhász B**, Gulyas K, Lenart N, Denes A, Ferenczi S, Kovacs KJ. Hypoglycemia-activated Hypothalamic Microglia Impairs Glucose Counterregulatory Responses. **SCIENTIFIC REPORTS** 9:1 Paper: 6224, 14 p. (2019)