

A környezeti deszinkronizáció szerepe a szívműködés és az immunválasz szabályozásában

Doktori tézisek

Súdy Ágnes Réka

Semmelweis Egyetem
Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Káldi Krisztina, DSc., egyetemi tanár

Konzulens: Dr. Ella Krisztina, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Dr. Zákány Róza, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Horváth Viktor, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Mandl József, az MTA tagja, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Nagy András Dávid, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Kardon Tamás, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2023

BEVEZETÉS

A cirkadián ritmus egy adaptációs mechanizmus, ami lehetővé teszi az élőlények számára, hogy felkészüljenek a külső környezeti tényezők napszaki váltakozásaira, valamint biokémiai folyamataikat pontosan időzíteni tudják. A belső időmérés sejtszinten szerveződik, alapját transzkripciós-transzlációs visszacsatolási hurkok alkotják, melyek szabályozzák az ún. óra kontrollált gének transzkripcióját is. Az óra ugyanezen molekuláris mechanizmus szerint működik az egész szervezetben, azonban az általa kontrollált gének száma és fázisa is különbözik az egyes szövetekben. Ez a sejtszintű, kb. 24 órás periódushosszú és önfenntartó óraműködés végül egy sejt, szövet és szervezet szinten kontrollált komplex rendszerré áll össze, amely biztosítja számos élettani folyamat aktivitásának megfelelő változását a nap folyamán.

Normál körülmények között a ritmus a külső környezethez igazodik. A ciklikusan változó külső stimulusokat, melyek az óra fázisát állítani képesek *Zeitgebereknék* nevezzük. Emlősökben a cirkadián óra hierarchikus felépítésű, a *nucleus suprachiasmaticusban* (SCN) található központi óra felelős a külső környezettel történő szinkronitásért. A legfontosabb *Zeitgeber* a fény, ami a retina speciális sejtjein keresztül jut el az SCN-be. Az SCN neurális és hormonális utakon keresztül szinkronizálja a perifériás órákat, valamint a viselkedési ritmusok kialakítása által befolyásolja például az étkezés idejét, ami fontos szinkronizáló stimulus az anyagcsereszervek

számára. A cirkadián mechanizmus alapvetően hozzájárul a szövetek, szervek fiziológias működéséhez, így zavara változatos metabolikus, kardiovaszkuláris, immunológiai, neurodegeneratív eltérésekhez, pszichés problémákhoz vezet, és növeli a rosszindulatú daganatok kialakulásának valószínűségét.

Társadalmunk modernizációjával drasztikusan megváltozott az életvitelünk. Napközben kevés természetes-, esténként nagymértékű mesterséges fény ér bennünket, rendszertelenül alszunk és étkezünk, aminek köszönhetően a szervezet és a külső környezet közötti összhang gyakran és akár tartósan megbomlik, ami cirkadián ritmuszavarok kialakulásához vezet. Az emberek többsége iskolai, munkahelyi és szociális elvárásoknak eleget téve saját természetes ritmusától eltérő életmódot folytat. Az iparosodott országokban a népesség 70%-a szenved legalább 1 óra nagyságú szociális *jetlagtól*, ami a leggyakoribb cirkadián ritmuszavar. A szociális *jetlag* (SJL), az alvás időzítésének munka- és szabadnapi különbsége, melyet az egyén saját ritmusa és a szociális megkötések közötti ellentét okoz. Az SJL növeli az elhízás és a 2-es típusú diabétesz rizikóját, mértéke korrelál a depresszió súlyosságával, továbbá negatívan befolyásolja a tanulmányi teljesítményt is.

A rendszertelen alvás mellett a rendszertelen étkezés is komoly probléma. Az emberek gyakran és rendszertelenül étkeznek a nap folyamán, és a kalória nagy részét este viszik be, ami megzavarja az anyagcsere ritmusát. A táplálékfelvétel időzítése ugyanis hatékony *Zeitgeber* a metabolizmusban központi szerepet betöltő szervek, a máj

és a zsírszövet számára, és a cirkadián óra is segíti az anyagcsere-folyamatok összehangolását, aminek köszönhetően egymással antagonistikus anyagcsereútvonalak, például az anabolikus és katabolikus folyamatok időben szeparáltan zajlanak. A táplálékfelvétel aktív időszakra történő időzítése mind állatkísérletek, mind humán vizsgálatok alapján jótékony hatással bír a metabolizmusra.

Az immunrendszer szabályozásában a cirkadián óraműködésnek alapvető szerepe van. Az óra az immunsejtek csontvelő, vér és szövetek közti megoszlásának fő regulátora, és ezen felül is több szinten befolyásolja a veleszületett és az adaptív immunitást. Régóta megfigyelt jelenség a különböző betegségek tüneteinek napszaki ingadozása is.

Az immunrendszer szoros összefüggést mutat az anyagcserevel. A modern társadalmakban gyakori anyagcserebetegségek jellemző kísérői az egész szervezetet érintő gyulladásos folyamatok. Metabolikus, valamint autoimmun és gyulladásos betegségek kezelésében egyaránt alkalmaztak sikerrel hosszabb koplalással és kalóriamegvonással együtt járó diétákat, arról azonban nem volt ismeretünk, hogy a táplálékfelvétel egy jól tolerálható időablakba történő korlátozása kalóriamegvonás nélkül milyen hatással bír egy gyulladásos betegségre és az immunrendszer válaszkészségére.

CÉLKITŰZÉS

I. Vizsgáljuk a szociális *jetlag* kardiovaszkuláris szabályozásra és alvásminőségre gyakorolt hatását fiatalokon. Ehhez

1. felmérjük a résztvevők alvási szokásait és kronobiológiai jellemzőit
2. egy hétköznapi és egy hétvégi napon az éjszaka folyamán követjük az alanyok szívfrekvencia variabilitását (HRV)
3. kérdőív segítségével felmérjük, hogy hogyan értékelik maguk a résztvevők alvásuk minőségét ugyanezen éjszakák alatt
4. megvizsgáljuk, hogy mutat-e a szociális *jetlag* összefüggést az alvás alatti kardiovaszkuláris szabályozással és az alvás hatékonyságával, valamint a szubjektív alvásminőséggel.

II. Egérmodellen megvizsgáljuk, hogy hogyan hat a táplálékfelvétel időbeli korlátozása (TRF) az immunrendszer működésére szervezeti, illetve sejtszinten. Ehhez

1. vizsgáljuk a TRF hatását a metabolikus ritmusra
2. vizsgáljuk a TRF hatását a K/BxN szérum transzfer artritiszre
3. vizsgáljuk a TRF hatását az immunrendszer általános aktivitására
4. vizsgáljuk a TRF hatását a csontvelői óraműködésre
5. vizsgáljuk a TRF hatását a leukociták aktivitására és vándorlására.

MÓDSZEREK

Az alvásminőség vizsgálat protokollja

A tanulmányban 33 egészséges, fiatal férfi vett részt, egy-egy résztvevő számára egy hétig tartott a vizsgálat. Egy hétköznapi napon (szerdán) és egy hétvégi napon (szombaton) éjszaka a mellkasukon egy kicsi, EKG alapú, szívfrekvenciát rögzítő készüléket (Actiheart) viseltek, majd másnap, ébredés után kitöltötték a Groningen alvásminőség kérdőívet. A kutatást a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá (az etikai engedély száma: 170/2016).

Az alvási paraméterek meghatározása

A résztvevők előzetesen kitöltötték a kronotípus és az SJL meghatározására szolgáló MCTQ (Munich Chronotype Questionnaire) kérdőív magyar változatát. A medián SJL (93 perc) szerint a résztvevőket kis ($SJL \leq 93$ perc), illetve nagy ($SJL > 93$ perc) SJL-ű csoportba osztottuk.

A szívfrekvencia variabilitás (HRV) analízise

A HRV meghatározáshoz az Actiheart (CamNtech Ltd.) készüléket használtuk, ami a szívverések között eltelt időt rögzíti. Az időtartományban az SDNN (standard deviation of the normal to normal intervals), RMSSD (root mean square of successive differences) és pNN50 (percentage of successive normal to normal intervals differing by more than 50 ms) paramétereket határoztuk meg

az ARTiiFACT szoftver segítségével. A frekvenciatartománybeli elemzéseket a DADiSP 6.7 szoftverrel (DSP Development Corporation) végeztük. Ennek során gyors Fourier transzformációval előállítottuk az IBI adatsor spektrumát, melyből spektrális teljesítménysűrűség eloszlást (power spectral density, PSD) számoltunk. A PSD megadja, hogy az eredeti jel varianciájához az egyes binek mekkora részben járulnak hozzá. Konvenció szerint a frekvenciatartományt három részre osztjuk: nagyon alacsony (VLF - very low frequency, 0,0033-tól 0,04 Hz-ig), alacsony (LF - low frequency, 0,04-től 0,15 Hz-ig) és magas (HF - high frequency, 0,15-től 0,4 Hz-ig) frekvenciasávokat különböztetünk meg. A PSD-t numerikusan integráltuk, hogy ezen sávok abszolút teljesítményét, valamint az LF normalizált értékét ($LF_{nu} = LF/(LF+HF)$) megkapjuk.

A szubjektív alvásminőség értékelése

Az alvásminőség megítélésére a Groningen Alvásminőség Skála (Groningen Sleep Quality Scale, GSQS) magyar változatát alkalmaztuk. A kérdőíven 14 pont érhető el, a magasabb pontszám rosszabb alvásminőséget jelez az előző éjszaka alvására vonatkozóan.

Kísérleti állatok

Állatkísérletes munkánkat konvencionális állatházban, 12/12 órás fény/sötétség megvilágításban tenyésztett és nevelt, hím C57BL/6 egereken végeztük. A nap folyamán az órákat ZT rövidítéssel jelöljük (*Zeitgeber time*), a ZT0 a fény felkapcsolásának időpontja, ZT12 a

fényszakasz kezdetétől eltelt 12 óra, ami egyben a sötét szakasz kezdete is. Állataink számára *ad libitum* biztosítottuk a táplálékélérhetőséget, majd 60-80 napos korukban két csoportot hoztunk létre. Az állatok egy része továbbra is *ad libitum* (AL csoport), másik része időben korlátozott módon (TRF csoport), csak az aktív fázisuk első 10 órájában (ZT12-22 között) jutott táplálékhoz. A kísérletsorozatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásügyi Bizottsága hagyta jóvá (az etikai engedély száma: PE/EA/1967-2/2017).

Intraperitoneális glükóztolerancia teszt

Egereinknek 16 óra éhezés után intraperitoneális glükóz injekciót adtunk (1 mg glükóz/g testtömeg). A vér glükózsintjét közvetlenül az injekció beadása előtt, majd 1, illetve 2 óra elteltével automata vércukorszintmérő készülékkel (Dcont TREND) mértük.

Génexpresszió vizsgálata

Génexpressziós vizsgálatokat zsírszöveti, illetve csontvelői mintákon végeztünk, melyeket közvetlenül TriPure reagensben lizáltuk, majd -80°C -on tároltuk őket, míg a gyártói leírás szerint teljes RNS-t izoláltunk. Az RNS-ből DNáz kezelést követően Quantitect reverz transzkripció kit (Quiagen) segítségével cDNS-t írtunk. A *per2*, *reverb α* , *leptin* és *cxcl12* gének relatív expresszióját Light Cycler 480 rendszer (Roche) használatával mértük, TaqMan hidrolízis próbák alkalmazásával. Referenciagénként az *rplp0*-t alkalmaztuk. Az adatok

elemzését a LightCycler Relative Quantification Software (Roche) segítségével a „második derivált maximuma” módszerrel végeztük.

K/BxN szérum transzfer artritisz

A kísérleti állatokban 250 μ l K/BxN szérum egyszeri injektálásával autoimmun artritiszt indukáltunk. Az ízületi gyulladás súlyosságát a 0. napi indukció után 6 napon keresztül követtük. A vizsgálatokat ketten, egymástól függetlenül végeztük. A gyulladás klinikai tüneteit mindegyik végtag esetén 1-től 10-ig pontoztuk, valamint egy tapintókaros mérőórával (Kroeplin) mértük a hátsó bokák vastagságát. A két vizsgáló által adott klinikai pontszámokat összegeztük, a mért bokavastagság értékeket átlagoltuk, az eredményeket az indukció napjáról származó értékekre normalizáltuk.

Áramlási citometriás vizsgálatok

Közvetlenül a 4 hetes etetési protokoll kezdete előtt és vége után az egerektől farkuk végének lecsipentésével vérmintát vettünk és meghatároztuk a teljes leukocitaszámot valamint áramlási citometriás méréssel azonosítottuk a leukocita populációkat. A leukocitákon (CD45+ sejtek) belül meghatároztuk a neutrofil granulociták (Ly6G+), T- (CD3+) és B-sejtek (CD19+), valamint a monociták (CD11b+, CD115+, Ly6C+) arányát. A monocitákon belül megkülönböztettük az Ly6C^{hi} gyulladásos és Ly6C^{low} nem gyulladásos monocitákat. Az adhéziós molekulák és kemokin receptorok sejtfelszíni expresszióját neutrofil granulocitákon (Ly6G+) és monocitákon (CD11b+, Ly6G-, SSC^{low}) vizsgáltuk. A méréseket CytoFLEX (Beckman Coulter)

áramlási citométeren végeztük, az adatokat a Kaluza Analysis Softwer (Beckman Coulter) segítségével elemeztük.

Csontvelői és szérum CXCL12 szintek meghatározása

Teljes csontvelői extracelluláris folyadék izolálásához a combcsontot 1 ml hideg foszfátpufferrel kimostuk, majd egy centrifugálási lépés után (500g, 3 perc, 4°C) a felülúszókat külön gyűjtöttük és -80°C-on tároltuk. A mintákban a CXCL12 koncentrációját ELISA módszerrel határoztuk meg (R&D Systems).

Szérumminták gyűjtéséhez az egerektől izoflurán anesztézia mellett vért vettünk. A mintákat szobahőmérsékleten történő 1 órás inkubáció után lecentrifugáltuk (1500g, 10 perc, 4°C), majd a szérumot -80°C-on tároltuk. A CXCL12 koncentrációját ELISA módszerrel határoztuk meg (R&D Systems).

Marginált és szöveti leukociták meghatározása a tüdőben

Izoflurán anesztézia alatt a szemzug mögötti vénás plexusba adott injekcióval anti-CD45-PECy7 antitesteket (9 µg/200 µl) juttattunk az egerek keringésébe. 5 perc elteltével az egereket termináltuk, a bal kamra átmetszése után a jobb kamrán keresztül 15 ml PBS-sel átmostuk a tüdő keringését, majd eltávolítottuk a tüdőt. Kisebb tüdődarabokat 15 µg/30 µl anti-CD45.2-FITC antitestben felaprítottunk, majd emésztő oldatban inkubáltuk őket 37°C-on, 10 percig (mintánként 1 ml PBS: 1% BSA, 1 mg DNáz I és 0,1 mg tripszin inhibitor). Ezután 0,1 mg kollagenáz XI enzimet adtunk a mintákhoz, majd további 20 percig inkubáltuk őket. A mintákat 40 µm-es szűrőn

szűrtük át és áramlási citometria segítségével meghatároztuk az abszolút leukocita számot. A sejteket live/dead-APC vitális festékkel valamint anti-Ly6G-PE antitestekkel jelöltük. A módszer segítségével elkülönítettük a marginált, érfalhoz tapadt dupla pozitív (CD45-PECy7+, CD45.2-FITC+) sejteket és a szöveti (intersticiális és alveoláris) leukocitákat (CD45-PECy7-, CD45.2-FITC+). A makrofágokat magas autofluoreszcenciájuk alapján azonosítottuk. A méréseket CytoFLEX (Beckman Coulter) áramlási citométeren végeztük, az adatokat Kaluza Analysis Softwer (Beckman Coulter) segítségével elemeztük.

4.13 Cosinor analízis

A cosinor analízis a kronobiológiában általánosan elfogadott módszer a ritmus elemzésére. Feltételezzük, hogy az idősorunk 24 órás periódushosszú oszcillációval leírható és ennek ellenőrzésére nem-lineáris regresszió segítségével koszinusz görbét illesztünk adatainkra. A cosinor analízist Matlab R2021a programban futtattuk (MathWorks, MA, USA).

4.14 Statisztikai analízis

A statisztikai analízishez a Statistica szoftvert használtuk (StatSoft Statistica). Az analízisek során t-próbát, Pearson-korrelációt és varianciaanalízist végeztünk. A post hoc összehasonlításokra a Fisher-féle legkisebb négyzetes különbség módszert alkalmaztuk. Minden esetben a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

EREDMÉNYEK

Az SJL alvásminőségre gyakorolt hatásának vizsgálatában résztvevők alapvető jellemzői

A résztvevőket kis és nagy SJL-ű csoportba osztottuk, a két csoport sem kor, sem BMI alapján nem különbözött szignifikánsan. Míg hétköznap nem mutatkozott különbség a két csoport között az alvásuk időzítésében, addig hétvégén a nagy SJL-ű csoport szignifikánsan később tért nyugovóra, később aludt el és később ébredt, mint a másik csoport. Mind a két csoport többet aludt hétvégén, mint hétköznap. A vizsgálati éjszakák előtt ébren töltött idő (a homeosztatisz alvásszabályozás fontos eleme) nem különbözött a csoportok között.

A HRV analízise az időtartományban

A szívfrekvencia variabilitást másfél órás blokkokban elemeztük az alvás során és a nagy SJL-lel rendelkezők csoportjában azt találtuk, hogy szombati éjszakájuk folyamán az első két blokkban a paraszimpatikus aktivitásra utaló pNN50 értékek magasabbak, mint hétköznap. Ezzel szemben a kis SJL-lel rendelkezők csoportjában nem láttunk különbséget a napok között. A HRV alakulását megvizsgáltuk az alvás végén is, ellenőrizendő, hogy az alvás eleji HRV emelkedést nem kompenzálja-e később egy HRV csökkenés. Az alvás utolsó másfél órájában azonban egyik csoport esetében sem mutatkozott különbség a napok között. A különböző HRV paraméterek szabadnapi-munkanapi különbsége korrelációt mutatott az SJL

mértékével, azaz minél nagyobb volt az SJL, annál nagyobb a paraszimpatikus aktivitás mértékének növekedése hétköznapról szabadnapra.

A HRV analízise a frekvenciatartományban

A frekvenciatartománybeli analízisünk is megerősítette az időtartományban tett megfigyeléseinket, a magasabb SJL-lel rendelkezők szívfrekvencia variabilitásának spektrális teljesítménysűrűsége (PSD) eltérő volt hétvégén és hétköznap. A különbségek a magasabb frekvenciáknál jelentkeztek, ami a paraszimpatikus aktivitás mértékében való eltérésre utal. A sávok szerinti elemzésnél az LF és HF is szignifikánsan magasabbnak adódott hétvégén, mint hétköznap a nagy SJL-lel rendelkezők esetében. Ezzel szemben alacsony SJL mellett a két éjszaka PSD görbéi egymás mellett futottak, és egyik frekvenciasávban sem kaptunk különbséget a napok között. Ezen elemzéseink is arra utalnak, hogy a nagy SJL-ű csoportban kisebb mértékű paraszimpatikus moduláció jellemző az éjszaka első két órájában hétköznap, mint hétvégén.

Az SJL és a szubjektív alvásminőség összefüggései

Az alvásminőség kérdőív alapján hétköznapokon a nagyobb SJL-hez rosszabb alvásminőség társult, míg szabadnapokon nem mutatkozott összefüggés. A nagy SJL-ű csoportba tartozók alvásminősége szignifikánsan rosszabb volt hétköznap, mint hétvégén. A kis SJL-ű csoportban nem volt különbség a napok között.

A TRF alapvető metabolikus paraméterekre és a metabolikus ritmusra gyakorolt hatása

Elsőként megállapítottuk, hogy az általunk alkalmazott TRF nem okozott jelentős stresszt állatainknak, és a legalapvetőbb metabolikus mutatók, mint a testsúly, az elfogyasztott táp mennyisége és a glükóztolerancia nem különbözött a TRF és AL csoportok között. A zsírszövet ritmusára és működésére azonban jelentős hatással bírt a táplálékfelvétel idejének korlátozása. A központi óragének expressziója megváltozott, a leptin szint időbeli változásának amplitúdója jelentősen megnőtt, miközben átlagos mennyisége lecsökkent.

A TRF hatása az autoimmun K/BxN szérumszintézis tüneteire

Négy hét kondicionálás után az állatokban autoimmun K/BxN szérumszintézisével a reumatoid artritiszhez hasonló ízületi gyulladást váltottunk ki. Az artritisz lefolyását naponta követtük klinikai pontozással és a bokavastagság mérésével. Mindkét mutató szignifikáns eltérést mutatott a két csoport között az indukciót követő 3., illetve 4. naptól kezdve, mely alapján ad libitum etetett egerekhez képest a TRF állatainkban kevésbé súlyos lefolyású autoimmun artritisz alakult ki.

A TRF hatása a lép tömegének és a fehérvérsejtek eloszlásának napi ingadozására

Az immunrendszer általános aktivitásának vizsgálatához 4 órás felbontásban követtük a léptömeget és a keringő fehérvérsejtek számát. Az *ad libitum* etetett állatokban átlagosan nagyobb léptömeget mértünk és a léptömeg kevésbé kifejezett ingadozását figyeltük meg, mint a TRF csoportban. A perifériás leukociták vizsgálatakor minden sejtpopuláció esetén kifejezettebb napi ingadozást figyeltünk meg az időzített etetés hatására. Az amplitúdó növekedése a neutrofil granulociták és a gyulladósos monociták esetében volt a legjelentősebb.

A TRF hatása a csontvelői óraműködésre és a CXCL12 ritmusára

A csontvelői ritmus vizsgálatokor a TRF hatására kifejezettebb óraműködést tapasztaltunk. A CXCL12 kemokin a neutrofil granulociták vándorlásának fő regulátora. Mindkét csoportban megfigyeltük a CXCL12 szintjének napi ingadozását, azonban sem RNS, sem fehérje szinten nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között.

A TRF hatása a vérben keringő neutrofil granulociták és monociták felszínén megjelenő adhéziós molekulák kifejeződésére

A fehérvérsejtek szövetekbe történő kiáramlása a leukociták és endotél sejtek felszínén időzítetten kifejeződő adhéziós molekulák révén ritmusosan zajlik. Áramlási citometriával vizsgáltuk a keringő neutrofil granulociták és monociták felszínén található egyes

szelektinek, integrinek és kemokin receptorok szintjét két időpontban, az aktív időszak kezdetén (ZT13), illetve az inaktív fázis elején (ZT1). Az adhéziós molekulák egy része (CD62L, CD29, CD49d) kisebb mennyiségben volt jelen a TRF, mint az AL sejteken, míg a többiek esetében (CD162, CD11a, CD11b) nem tapasztaltunk különbséget.

A TRF hatása a leukociták tüdőszöveti megoszlására

A következőkben a leukociták szöveti akkumulációjának tanulmányozása céljából a sejtek megoszlását vizsgáltuk a tüdőszövetben. Olyan módszert alkalmaztunk, amely lehetőséget biztosít a marginált és szöveti leukociták elkülönítésére. A tüdőszövetben az inaktív fázis elején a teljes leukocita mennyiség, a marginált leukociták, ezen belül a marginált neutrofil granulociták, valamint a szöveti leukociták mennyisége is alacsonyabb volt a TRF csoportban.

KÖVETKEZTETÉSEK

1.1. A nagy SJL-ű csoport alvásának első felét hétköznap alacsonyabb paraszimpatikus aktivitás jellemezte, mint hétvégén. Ez a különbség korrelált az SJL mértékével. A kisebb SJL-lel rendelkezők között nem mutatkozott különbség a napok között.

1.2. Az SJL hétköznapokon összefüggést mutatott a szubjektív alvásminőséggel, a nagyobb SJL-hez rosszabb alvásminőség társult.

2.1. A TRF az alapvető metabolikus paraméterekben nem okozott eltérést, azonban egyértelmű hatással volt a metabolikus ritmusra.

2.2. Időzített etetés mellett a K/BxN szérum-transzfer artritisz tünetei mérsékeltebbnek bizonyultak, mint AL etetés esetén.

2.3. TRF mellett a léptömeg napszaki ingadozása ritmikussá vált, az átlagos léptömeg csökkent. TRF hatására a perifériás fehérvérsejtszámok, elsősorban a neutrofil granulocita és monocita populációk napszaki változása kifejezettebbé vált.

2.4. A TRF hatással volt a csontvelői óraműködésre, azonban a CXCL12 ritmusát nem befolyásolta.

2.5. A keringő neutrofil granulociták és monociták felszínén megjelenő egyes adhéziós molekulák expressziója alacsonyabb volt a TRF csoportban. Ezzel összhangban, a tüdőszövetben az inaktív fázis elején a teljes leukocita mennyiség, a marginált leukociták, ezen belül a marginált neutrofil granulociták, valamint a szöveti leukociták mennyisége is alacsonyabb volt a TRF csoportban.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezés alapjául szolgáló publikációk:

Súdy Ágnes Réka, Ella Krisztina, Bódizs Róbert, Káldi Krisztina. Association of Social Jetlag With Sleep Quality and Autonomic Cardiac Control During Sleep in Young Healthy Men. *Frontiers in Neuroscience* 2019;13:950. IF: 3,7

Ella Krisztina*, **Súdy Ágnes Réka***, Búr Zsófia, Koós Bence, Kisiczki Ármin Szabolcs, Mócsai Attila, Káldi Krisztina. Time restricted feeding modifies leukocyte responsiveness and improves inflammation outcome.

Frontiers in Immunology 2022;13:924541. IF: 7,3

*megosztott első szerzős közlemény

Az értekezéshez nem kapcsolódó publikáció:

Czárán Domonkos, Sasvári Péter, Horváth Ádám István, Ella Krisztina, **Súdy Ágnes Réka**, Borbély Éva, Csépanyi-Kömi Roland. Lacking ARHGAP25 mitigates the symptoms of autoantibody-induced arthritis in mice.

Frontiers in Immunology 2023;14:1182278. IF:7,3

