

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΜΕΤΑΒΙΟΤΙΚΟΥ ΣΕ ΕΝΖΥΜΑ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΤΗΣ
ΓΛΟΥΤΑΘΕΙΟΝΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΣΚΗΣΙΟΓΕΝΗ ΜΥΪΚΟ
ΤΡΑΥΜΑΤΙΣΜΟ**

**THE EFFECT OF SUPPLEMENTARY ADMINISTRATION
OF POSTBIOTICS ON GLUTATHIONE CYCLE ENZYMES
FOLLOWING EXERCISE-INDUCED MUSCLE DAMAGE**

Τσιοκάνου Ευαγγελία του Ιωάννη

Λάρισα, 2025

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Τζιαμούρτας Αθανάσιος (επιβλέπων): Καθηγητής στο Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού (Τ.Ε.Φ.Α.Α.) του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, με γνωστικό αντικείμενο «Βιοχημεία της Άσκησης»

Κουρέτας Δημήτριος (συνεπιβλέπων): Καθηγητής στο Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, με γνωστικό αντικείμενο «Φυσιολογία Ζωικών οργανισμών – Τοξικολογία»

Δελή Χαρίκλεια: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια στο Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού (Τ.Ε.Φ.Α.Α.) του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, με γνωστικό αντικείμενο «Οξειδοαναγωγική Βιολογία και Φυσιολογία της Άσκησης»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υψηλής έντασης και παρατεταμένης διάρκειας έκκεντρη άσκηση μπορεί να προκαλέσει ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό (Exercise Induced Muscle Damage-EIMD), ο οποίος συνοδεύεται από αυξημένη φλεγμονή και οξειδωτικό στρες. Τα τελευταία χρόνια, δεδομένου του κεντρικού ρόλου του εντερικού μικροβιώματος στην διατήρηση της οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης, τα μεταβιοτικά συμπληρώματα προτείνονται ως στρατηγική ενίσχυσης της αντιοξειδωτικής ικανότητας μετά την άσκηση. Στην παρούσα διπλωματική εργασία διερευνήθηκε η επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης του μεταβιοτικού *Lactobacillus plantarum* L-137 για 4 εβδομάδες στη δραστηριότητα της καταλάσης και της αναγωγάσης της γλουταθειόνης (GR) σε ηρεμία και κατά την αποκατάσταση μετά από EIMD. Σε μια διασταυρούμενη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, 12 υγιή, ενεργά δραστήρια άτομα, πραγματοποίησαν 45 λεπτά άσκηση σε κατηφορικό δρόμο στο ~70% VO_{2max} ακολουθούμενη από άσκηση σε οριζόντιο επίπεδο στο 95% $K_{Σmax}$ έως την εξάντληση, αφού έλαβαν για 4 εβδομάδες με τυχαιοποιημένη σειρά: α) συμπλήρωμα μεταβιοτικών (Postbiotics-PB) και β) εικονικό σκεύασμα (Placebo-PL). Αξιολογήθηκαν ο καθυστερημένος μυϊκός πόνος (DOMS) και τα αντιοξειδωτικά ένζυμα καταλάση και αναγωγάση της γλουταθειόνης (GR). Σε ηρεμία, η δραστηριότητα της καταλάσης αυξήθηκε σημαντικά στην συνθήκη PB συγκριτικά με τα βασικά επίπεδα (216.9 ± 58.6 έναντι $176,7 \pm 20,3$ U/mg Hb, $p < 0.05$), ενώ αντίθετα δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή στη συνθήκη PL. Η δραστηριότητα της GR δεν μεταβλήθηκε σημαντικά σε καμία συνθήκη. Μετά την άσκηση, ο DOMS παρουσίασε παρόμοια αύξηση έως και τις 72 ώρες συγκριτικά με την ηρεμία και στις δύο συνθήκες. Η χορήγηση PB οδήγησε σε γρηγορότερη αποκατάσταση της καταλάσης έναντι του PL. Στη συνθήκη PB, η δραστηριότητα της καταλάσης αυξήθηκε στις 24 ώρες συγκριτικά με την ηρεμία (PB: 233.4 ± 69.5 έναντι 216.9 ± 58.6), ενώ στη συνθήκη PL παρέμεινε αυξημένη έως και τις 48 ώρες (PL24: 231.6 ± 54.0 ; PL48: 228.3 ± 61.2 έναντι 206.3 ± 77.2). Η χορήγηση PB δεν διαφοροποίησε τη δραστηριότητα της GR κατά την αποκατάσταση συγκριτικά με το PL. Συμπερασματικά, η χορήγηση του μεταβιοτικού συμπληρώματος *Lactobacillus plantarum* L-137 δύναται να ενισχύσει το βασικό αντιοξειδωτικό προφίλ σε ηρεμία και να βελτιώσει την αποκατάσταση του οξειδωτικού στρες μετά από EIMD.

Λέξεις κλειδιά: έκκεντρη άσκηση, οξειδωτικό στρες, εντερικό μικροβίωμα, βιοτικά συμπληρώματα, αποκατάσταση

ABSTRACT

High-intensity and prolonged eccentric exercise can cause exercise-induced muscle damage (EIMD), which is accompanied by increased inflammation and oxidative stress. In recent years, given the central role of the gut microbiota in maintaining redox homeostasis, metabiotic supplements have been proposed as a strategy to enhance antioxidant capacity after exercise. In this thesis, the effect of supplementation with the metabiotic *Lactobacillus plantarum* L-137 for 4 weeks, on catalase and glutathione reductase (GR) activity at rest, and during recovery after EIMD, was investigated. In a crossover, double-blind, placebo-controlled study, 12 healthy, active subjects performed 45 min of downhill exercise at $\sim 70\%$ VO_{2max} followed by horizontal exercise at 95% VO_{2max} to exhaustion, after receiving for 4 weeks in a randomized order: a) postbiotics supplement (Postbiotics-PB) and b) placebo (Placebo-PL). Delayed onset muscle soreness (DOMS) and the antioxidant enzymes catalase and glutathione reductase (GR) were assessed. At rest, catalase activity was significantly increased in the PB condition compared to baseline levels (216.9 ± 58.6 vs. 176.7 ± 20.3 U/mg Hb, $p < 0.05$), whereas no significant change was observed in the PL condition. GR activity was not significantly altered in either condition. After exercise, DOMS increased similarly up to 72 h compared to rest in both conditions. PB administration resulted in faster catalase recovery compared to PL. In the PB condition, catalase activity increased at 24 h compared to rest (PB: 233.4 ± 69.5 vs. 216.9 ± 58.6), while in the PL condition it remained elevated up to 48 h (PL24: 231.6 ± 54.0 ; PL48: 228.3 ± 61.2 vs. 206.3 ± 77.2). PB administration did not differentiate GR activity during recovery compared to PL. In conclusion, the supplementation of the postbiotic *Lactobacillus plantarum* L-137, may enhance the basal antioxidant profile at rest, and improve the recovery of oxidative stress after EIMD.

Keywords: eccentric exercise, oxidative stress, gut microbiota, biotic supplements, recovery

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διεξαγωγή της έρευνας δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την πολύτιμη συνεργασία των επιβλεπόντων καθηγητών, των συμμετεχόντων στην έρευνα και των μελών του εργαστηρίου Βιοχημείας, Φυσιολογίας και Διατροφής της Άσκησης του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού και του Εργαστηρίου Φυσιολογίας Ζωϊκών Οργανισμών του Τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, στους οποίους εκφράζω τις ευχαριστίες μου.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον Καθηγητή κ. Αθανάσιο Τζιαμούρτα, καθώς και τον Καθηγητή κ. Δημήτριο Κουρέτα, για τον σχεδιασμό της έρευνας και την καθοδήγηση σε όλα τα στάδια της πτυχιακής εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω επίσης στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Χαρίκλεια Δελή για την καθοδήγησή της στις εργαστηριακές αναλύσεις, καθώς και για την διαρκή υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της πτυχιακής μου εργασίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

	Σελ.
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ABSTRACT	4
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	5
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	6
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	14
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	15
Σκοπός	17
Ερευνητικές υποθέσεις	17
2. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	18
2.1. Οξειδοαναγωγική κατάσταση του ανθρώπινου οργανισμού	18
2.2. Ελεύθερες ρίζες	19
2.3. Παραγωγή ελεύθερων ριζών	22
2.3.1. Ενδογενείς πηγές παραγωγής ROS	23
2.3.2. Εξωγενείς πηγές παραγωγής ROS	26
2.4. Θετικές επιδράσεις ελεύθερων ριζών	29
2.5. Αρνητικές επιδράσεις ελεύθερων ριζών	32
2.5.1. Βλάβη στα νουκλεϊκά οξέα	33
2.5.2. Βλάβη στις πρωτεΐνες	34
2.5.3. Βλάβη στα λιπίδια	35
2.6. Οξειδωτικό στρες	36
2.7. Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί	37
2.7.1. Ενδογενείς αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί	38

2.7.2	Εξωγενείς αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί	42
2.8	Ασκησιογενής μυϊκός τραυματισμός	45
2.8.1	Αιτίες και παθογένεση μυϊκού τραυματισμού	48
2.9	Ασκησιογενής μυϊκός τραυματισμός και οξειδωτικό στρες	55
2.9.1	Ενδοκυττάριας πηγές ελεύθερων ριζών κατά τον ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό	56
2.9.2	Εξωκυττάριας πηγές ελεύθερων ριζών κατά τον ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό	58
2.9.3	Επιδράσεις ελεύθερων ριζών στον μυϊκό Ιστό	59
2.9.4	Ασκησιογενής μυϊκός τραυματισμός και ένζυμα του κύκλου της γλουταθειόνης	65
2.10	Εντερικό Μικροβίωμα	66
2.10.1	Εντερικό μικροβίωμα και μεταβολικές λειτουργίες	68
2.10.2	Εντερικό μικροβίωμα και προστασία έναντι παθογόνων οργανισμών	75
2.10.3	Παράγοντες διαμόρφωσης εντερικού μικροβιώματος	77
2.10.4	Δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος	81
2.10.5	Εντερικό μικροβίωμα και οξειδωτικό στρες	83
2.11	Βιοτικά συμπληρώματα διατροφής	87
2.11.1	Προβιοτικά	88
2.11.2	Πρεβιοτικά	93
2.11.3	Μεταβιοτικά	96
2.11.4	Μεταβιοτικά συμπληρώματα διατροφής και οξειδωτικό στρες μετά από ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό	107
3.	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	112
3.1	Συμμετέχοντες	112
3.2	Σχεδιασμός μελέτης	112

3.3	Αιμοληψίες	114
3.4	Πρωτόκολλο άσκησης	114
3.5	Συμπληρωματική χορήγηση μεταβιοτικού συμπληρώματος	114
3.6	Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και σωματική σύσταση	115
3.7	Ασκησιογενής μυϊκός τραυματισμός-Καθυστερημένος μυϊκός πόνος (DOMS)	115
3.8	Δραστικότητα αντιοξειδωτικών ενζύμων	116
4.	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	117
5.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	118
5.1	Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	118
5.2	Επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης μεταβιοτικών στη δραστικότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων, σε ηρεμία	119
5.3.	Επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης μεταβιοτικών στον ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό, κατά την αποκατάσταση μετά από άσκηση σε κατηφορικό δρόμο	122
5.4	Επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης μεταβιοτικών στην δραστικότητα αντιοξειδωτικών ενζύμων, κατά την αποκατάσταση μετά από άσκηση σε κατηφορικό δρόμο	125
6.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	131
7.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	138

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

	Σελ.
Πίνακας 1 Κατηγορίες βιταμινών που παράγονται από το εντερικό μικροβίωμα και η λειτουργία τους	73
Πίνακας 2 Κατηγορίες βιοτικών	106
Πίνακας 3 Περιγραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων πριν από κάθε συνθήκη	118
Πίνακας 4 Μεταβολή των αντιοξειδωτικών ενζύμων μετά την συμπληρωματική χορήγηση μεταβιοτικών και εικονικού σκευάσματος σε ηρεμία	119
Πίνακας 5 Αποκατάσταση αντιοξειδωτικών ενζύμων μετά από άσκηση σε κατηφορικό δρόμο, πριν και 4 εβδομάδες μετά τη λήψη μεταβιοτικού συμπληρώματος και εικονικού σκευάσματος	127

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

		Σελ.
Εικόνα 1	Οξειδοαναγωγική αντίδραση	19
Εικόνα 2	Οι ελεύθερες ρίζες διαθέτουν ένα μονήρες ηλεκτρόνιο στην εξωτερική στιβάδα	20
Εικόνα 3	Κύριες μορφές ROS	21
Εικόνα 4	Σχηματισμός κύριων μορφών RNS	22
Εικόνα 5	Παραγωγή ROS από την ETC	24
Εικόνα 6	Παραγωγή ROS μέσω μεταβολισμού υποστρώματος από το κυτόχρωμα P450	25
Εικόνα 7	Αναπνευστική έκρηξη και παραγωγή ROS στα φαγοκύτταρα	26
Εικόνα 8	Εξωγενείς πηγές ROS	29
Εικόνα 9	Το H ₂ O ₂ του υδρογόνου ενεργοποιεί μονοπάτια σηματοδότησης εμπλεκόμενα στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό	30
Εικόνα 10	Επίδραση οξειδοαναγωγικού περιβάλλοντος στα βλαστικά κύτταρα	31
Εικόνα 11	Δράσεις του NO*	32
Εικόνα 12	Οξειδωτική βλάβη του DNA και μεταλλαξιγένεση	34
Εικόνα 13	Τροποποίηση πρωτεϊνών από ROS	35
Εικόνα 14	ROS και λιπιδική υπεροξείδωση	36
Εικόνα 15	Δημιουργία οξειδωτικού στρες	37
Εικόνα 16	Κύριες κατηγορίες αντιοξειδωτικών	38
Εικόνα 17	Ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH) και οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSSG)	41
Εικόνα 18	Αντιοξειδωτική δράση βιταμίνης C	42
Εικόνα 19	Αντιοξειδωτική δράση βιταμίνης E	43
Εικόνα 20	Κύριες κατηγορίες πολυφαινολών	44

Εικόνα 21	Αντίδραση β-καροτένιου με ρίζα υπεροξυλίου	45
Εικόνα 22	Σύνοψη των μηχανισμών και των επιπτώσεων του EIMD	46
Εικόνα 23	Μορφές μυϊκής σύσπασης a) ισομετρική, b) ομόκεντρη, c) έκκεντρη	47
Εικόνα 24	Δομική βλάβη των σαρκομερίων στον ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό.	49
Εικόνα 25	Η υπερέκταση των σαρκομερίων με επακόλουθη βλάβη των μυϊκών ινιδίων συνοδεύεται από αυξημένη εισροή ιόντων Ca^{2+} , που ενεργοποιούν την πρωτεολυτική οδό καλπαΐνης και άλλων πρωτεασών	51
Εικόνα 26	Συστατικά της ECM και αλληλεπίδραση με ενδοκυττάρια δομές των μυϊκών κυττάρων	52
Εικόνα 27	Στάδια εξέλιξης της φλεγμονής και αναγέννηση του τραυματισμένου μυός	54
Εικόνα 28	Η ενεργοποίηση της NOX2 οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ROS	57
Εικόνα 29	Σύνοψη των ενδοκυττάρων πηγών παραγωγής ROS στον σκελετικό μυ μετά από EIMD	58
Εικόνα 30	Η οξειδωση διαταράσσει την αλληλεπίδραση μυοσίνης-ακτίνης με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή δύναμης	61
Εικόνα 31	Οξειδωτικό στρες και προσαρμογή αντιοξειδωτικής ικανότητας με βάση τα επίπεδα της άσκησης	62
Εικόνα 32	Η αυξημένη παραγωγή ROS ενεργοποιεί ευαίσθητους στην οξειδοαναγωγή παράγοντες που ρυθμίζουν την μιτοχονδριακή βιογένεση και την αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού ως απόκριση στην άσκηση	63
Εικόνα 33	Οι επιβλαβείς και οι βλαπτικές επιδράσεις των ROS που προκαλούνται από την άσκηση εξαρτώνται από την	65

συγκέντρωσή τους, την διάρκεια του ασκησιογενούς
ερεθίσματος και το επίπεδο μυϊκής προσαρμογής του ατόμου

Εικόνα 34	Η εξέλιξη των μεθόδων ανάλυσης του εντερικού μικροβιώματος	66
Εικόνα 35	Συστατικά του εντερικού μικροβιώματος	68
Εικόνα 36	Διάσπαση διαιτητικών ινών από το μικροβίωμα και παραγωγή SCFAs	69
Εικόνα 37	Συστημική δράση βουτυρικού	70
Εικόνα 38	Το προπιονικό καταστέλλει την ηπατική λυτογένεση μέσω ρύθμισης της έκφρασης ενζύμων	71
Εικόνα 39	Μοριακή αναλογία (R) και συγκέντρωση SCFAs στο παχύ έντερο, στην πυλαία φλέβα, στην ηπατική φλέβα και στο περιφερικό αίμα	72
Εικόνα 40	Εντεροηπατική κυκλοφορία και χολικά οξέα	74
Εικόνα 41	Η ισορροπία και ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος προσδίδει αντίσταση στον αποικισμό από εντερικά παθογόνα, ενώ η διαταραχή του μετά την χορήγηση αντιβιοτικών ευνοεί την ανάπτυξη του <i>S. Typhimurium</i> οδηγώντας σε φλεγμονή	76
Εικόνα 42	Το εντερικό μικροβίωμα επάγει την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων έναντι παθογόνων και ενισχύει την προστασία του επιθηλιακού φραγμού	77
Εικόνα 43	Πηγές εντερικής μικροχλωρίδας βρεφών	78
Εικόνα 44	Συσχέτιση διατροφικών προτύπων, μικροβιακής σύνθεσης και φλεγμονωδών δεικτών	79
Εικόνα 45	Μεταβολή της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες	80
Εικόνα 46	Παράγοντες που επηρεάζουν την σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος	81
Εικόνα 47	Συσχέτιση εντερικής δυσβίωσης με την εκδήλωση ασθενειών	82

Εικόνα 48	Η αμφίδρομη σχέση του οξειδωτικού στρες και του εντερικού μικροβιώματος στην εκδήλωση της φλεγμονής	84
Εικόνα 49	Παραγωγή τετραθειονικού κατά τον εντερικό μεταβολισμό του θείου	85
Εικόνα 50	Εντερικό μικροβίωμα και οξειδωτικό στρες	86
Εικόνα 51	Η έννοια της βιοτικής καθιστά τα πρεβιοτικά, προβιοτικά και μεταβιοτικά ως πυλώνες της διατήρησης της δομής του μικροβιώματος	88
Εικόνα 52	Κύριοι εκπρόσωποι προβιοτικών στελεχών και τρόφιμα στα οποία εντοπίζονται	89
Εικόνα 53	Βασικοί μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών	91
Εικόνα 54	Κλινικές εφαρμογές προβιοτικών	92
Εικόνα 55	Ταξινόμηση πρεβιοτικών ουσιών	94
Εικόνα 56	Ο ρόλος των πρεβιοτικών στο εντερικό μικροβίωμα και στην πρόληψη ασθενειών	96
Εικόνα 57	Βασικές κατηγορίες μεταβιοτικών	98
Εικόνα 58	Κύριες δράσεις μικροβιακών EPS	100
Εικόνα 59	Επιδράσεις των μεταβιοτικών στην ανθρώπινη υγεία	103
Εικόνα 60	Άξονας εντέρου-μυός και επίδραση της άσκησης	107
Εικόνα 61	Ευεργετικές επιδράσεις της χορήγησης UA	109
Εικόνα 62	Πειραματικός σχεδιασμός της μελέτης	113

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

	Σελ.
Σχήμα 1	Δραστικότητα καταλάσης σε ηρεμία 120
Σχήμα 2	Δραστικότητα αναγωγής γλουταθειόνης σε ηρεμία 121
Σχήμα 3	Καθυστερημένος μυϊκός πόνος (DOMS) των εκτεινόντων μηριαίων (ΕΜ) του κυρίαρχου ποδιού (ΚΠ) μετά την άσκηση σε κατηφορικό δρόμο 123
Σχήμα 4	Καθυστερημένος μυϊκός πόνος (DOMS) των εκτεινόντων μηριαίων (ΕΜ) του μη-κυρίαρχου ποδιού (ΜΚΠ) μετά την άσκηση σε κατηφορικό δρόμο 124
Σχήμα 5	Δραστικότητα καταλάσης μετά την άσκηση σε κατηφορικό δρόμο 128
Σχήμα 6	Δραστικότητα αναγωγής της γλουταθειόνης μετά την άσκηση σε κατηφορικό δρόμο 130

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συστηματική σωματική άσκηση συνίσταται στον γενικό πληθυσμό από σημαντικούς φορείς υγείας, όπως τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) και το Αμερικανικό Κολλέγιο Αθλητικής Ιατρικής (American College of Sports Medicine-ACSM) ως καθοριστικός παράγοντας βελτίωσης της δημόσιας υγείας και πρόληψης ασθενειών (Peluso & Andrade, 2005; Pate et al., 1995). Έχει αποδειχθεί ότι η φυσική δραστηριότητα προσφέρει πολυάριθμα οφέλη στη σωματική και ψυχική υγεία, συμβάλλοντας στην μείωση της θνησιμότητας χρόνιων νοσημάτων όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, μεταβολικές διαταραχές, νευροεκφυλιστικές ασθένειες και καρκίνο, ενώ παράλληλα οδηγεί στην βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας, της γνωστικής λειτουργίας και της ανοσολογικής δραστηριότητας (Lisi, Senesi, Balbi, 2023).

Υπάρχουν αντικρουόμενα ευρήματα σχετικά με την βέλτιστη συχνότητα και ένταση άσκησης στην βελτίωση της ποιότητας ζωής, ωστόσο, συστηματικές ανασκοπήσεις υποδεικνύουν μια σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ της σωματικής δραστηριότητας και του οφέλους για την υγεία (Warburton & Bredin, 2017). Στην παρούσα φάση, οι περισσότεροι φορείς και επαγγελματίες υγείας συστήνουν έναν ελάχιστο όγκο άσκησης κατανάλωσης 1000 kcal (4200 kJ) εβδομαδιαίως, ενώ εκτιμάται ότι τα οφέλη αυξάνονται με πρόσθετη ενεργειακή δαπάνη (Warburton, Nicol, Bredin, 2006).

Παρά τα αποδεδειγμένα οφέλη της σωματικής άσκησης, η έντονη επιβάρυνση του μυϊκού συστήματος, συνοδευόμενη από ανεπαρκή ανάρρωση, ενδέχεται να προκαλέσει μυϊκή βλάβη, μια κατάσταση γνωστή ως ασκησιογενής μυϊκός τραυματισμός (Exercise Induced Muscle Damage-EIMD) (Proske & Morgan, 2001).

Ο EIMD συνοδεύεται από ένα σύνολο φυσιολογικών και βιοχημικών αλλαγών που οδηγούν σε προσωρινή απώλεια δύναμης, καθυστερημένη έναρξη μυϊκού πόνου (Delayed Onset of Muscle Soreness-DOMS) και οίδημα (Proske & Morgan, 2001). Τα συμπτώματα αυτά συνδέονται με ενδοκυτταρικές διαταραχές των μηχανισμών διατήρησης της κυτταρικής ομοιόστασης, επαγωγή φλεγμονώδους απόκρισης και υπερπαραγωγή ελεύθερων ριζών, προκαλώντας οξειδωτικό στρες (Jamurtas, 2018). Τα αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες ενδέχεται να οδηγήσουν σε μια σειρά οξειδοαναγωγικών τροποποιήσεων σε μοριακό επίπεδο, που σε συνδυασμό με αλλοιώσεις σε κυτταρικά βιομόρια, επιδεινώνουν την παθολογία του μυϊκού

τραυματισμού. Ως εκ τούτου, διερευνάται η υιοθέτηση στρατηγικών που επιφέρουν ύφεση των επιβλαβών επιδράσεων του οξειδωτικού στρες μετά την άσκηση, αποσκοπώντας στην ταχύτερη μυϊκή προσαρμογή και βελτιστοποίηση της απόδοσης των αθλητών.

Στο πλαίσιο αυτό, το επιστημονικό ενδιαφέρον στρέφεται στην ενίσχυση του εντερικού μικροβιώματος, ο ρόλος του οποίου στη ρύθμιση της φλεγμονής και της οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης επιβεβαιώνεται από αυξανόμενα ερευνητικά δεδομένα (Clemente, Ursell, Parfrey, Knight., 2012; Hooper & Macpherson, 2010). Συγκεκριμένα, η διατήρηση της ισορροπίας της εντερικής μικροχλωρίδας και της βακτηριακής ποικιλομορφίας σχετίζεται με ελάττωση της φλεγμονής και αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού (Hou et al., 2022), ενώ η διαταραχή της, μια κατάσταση γνωστή ως δυσβίωση, συμβάλλει στην επιδείνωση της οξειδωτικής βλάβης μετά την άσκηση (Sun et al., 2024).

Η ανάγκη εύρεσης μηχανισμών που αποσκοπούν στην ενίσχυση του εντερικού οικοσυστήματος σε αθλητικούς πληθυσμούς έφερε στο προσκήνιο τα οφέλη της μικροβιακής θεραπείας, υπό τη μορφή χορήγησης βιοτικών συμπληρωμάτων. Τα βιοτικά συμπληρώματα περιλαμβάνουν ουσίες που ευνοούν την διατήρηση της ισορροπίας του εντερικού μικροβιώματος, με πολυάριθμα οφέλη για την ανθρώπινη υγεία σε ολιστικό επίπεδο (Markowiak & Śliżewska, 2017). Οι κύριες κατηγορίες βιοτικών συμπληρωμάτων περιλαμβάνουν τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά και τα μεταβιοτικά, η λειτουργία των οποίων έγκειται σε διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης που από κοινού ενισχύουν το βακτηριακό οικοσύστημα (Hill et al., 2014; Gibson et al., 2017; Salminen, Collado, Endo, 2021).

Ενώ οι επιδράσεις των προβιοτικών και των πρεβιοτικών στην εντερική υγεία και στην διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης είναι καλά τεκμηριωμένες στην βιβλιογραφία, ελάχιστα είναι τα διαθέσιμα δεδομένα που εξετάζουν τον ρόλο των μεταβιοτικών στην διαμόρφωση του μικροβιώματος. Οι αντιμικροβιακές, αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες των μεταβιοτικών συμπληρωμάτων αποτελούν αναδυόμενο πεδίο έρευνας, διερευνώντας τα πιθανά οφέλη της χορήγησής τους τόσο για την συνολική προαγωγή της δημόσιας υγείας, όσο και για την βελτιστοποίηση της απόδοσης σε ειδικές ομάδες, όπως οι αθλητές.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η αξιολόγηση της επίδρασης της χρόνιας χορήγησης μεταβιοτικού συμπληρώματος στη δραστικότητα ενδογενών αντιοξειδωτικών ενζύμων σε ηρεμία και μετά από ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό.

Ερευνητικές Υποθέσεις

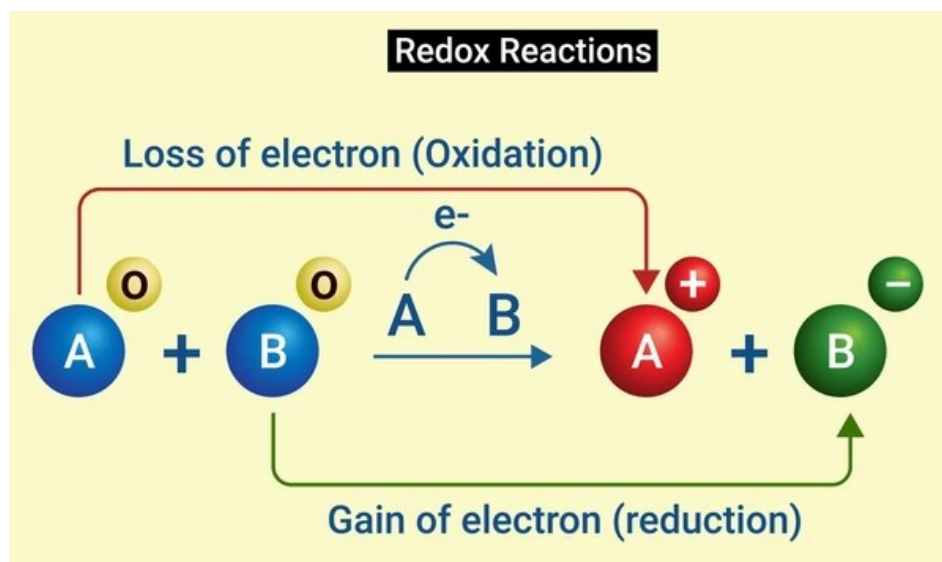
1. Η συμπληρωματική λήψη μεταβιοτικού συμπληρώματος θα μεταβάλει τη δραστικότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων καταλάση και αναγωγή της γλουταθειόνης σε ηρεμία.
2. Θα υπάρχουν μεταβολές στην δραστικότητα των ενζύμων καταλάση και αναγωγή της γλουταθειόνης μετά από ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό.
3. Οι μεταβολές στη δραστικότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων μετά από ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό θα είναι διαφορετικές μετά τη λήψη μεταβιοτικού συμπληρώματος συγκριτικά με τη λήψη του εικονικού σκευάσματος.

2. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

2.1. Οξειδοαναγωγική κατάσταση του ανθρώπινου οργανισμού

Οι οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις αποτελούν θεμελιώδεις χημικές διεργασίες του κυτταρικού μεταβολισμού και επιτρέπουν την παραγωγή ενέργειας (McCord, 2000). Η οξειδοαναγωγική οργάνωση των αερόβιων πολυκύτταρων οργανισμών διέπει βασικές βιοτικές λειτουργίες, όπως την απελευθέρωση ενέργειας και την επακόλουθη αξιοποίησή της σε μεταβολικές διαδικασίες, την αμυντική απόκριση του οργανισμού μέσω ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, και την ρύθμιση της κυτταρικής σηματοδότησης (Jones, 2024; Suzuki, Forman, Sevanian, 1997).

Οι αντιδράσεις οξείδωσης-αναγωγής (Εικόνα 1), περιλαμβάνουν την μεταφορά ηλεκτρονίων μεταξύ δύο ενώσεων, με αποτέλεσμα την μεταβολή του αριθμού οξείδωσης ενός ή περισσοτέρων στοιχείων. Η διαδικασία της οξείδωσης αναφέρεται στην απώλεια ηλεκτρονίων από ένα άτομο ή ιόν, και κατά συνέπεια την αλγεβρική αύξηση του αριθμού οξείδωσης. Αντίθετα, η αντίδραση της αναγωγής περιλαμβάνει την πρόσληψη ηλεκτρονίων από ένα άτομο ή ιόν, με επακόλουθη μείωση του αριθμού οξείδωσης ενός χημικού είδους. Σημειώνεται ότι οι οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις είναι συζευγμένες, δηλαδή οξείδωση και αναγωγή λαμβάνουν χώρα ταυτόχρονα και συντελούν σε μια καθαρή χημική μεταβολή, με την ένωση που δέχεται ηλεκτρόνια να αναφέρεται ως οξειδωτικό μέσο και την ένωση που δίνει ηλεκτρόνια να χαρακτηρίζεται ως αναγωγικό μέσο (Olson, 2025). Οι εν λόγω διεργασίες διατηρούνται εντός ενός οξειδοαναγωγικού πλαισίου, όπου τα ζεύγη δότη/δέκτη ηλεκτρονίων διαθέτουν διαφορετικά οξειδοαναγωγικά δυναμικά που παρέχουν έναν βασικό μηχανισμό για την σταθεροποίηση της ενεργειακής ομοιόστασης (Jones, 2024). Η διατήρηση της ισορροπίας της οξειδοαναγωγικής κατάστασης του ανθρώπινου οργανισμού είναι καίριας σημασίας για τις μεταβολικές λειτουργίες του κυττάρου, ενώ η διαταραχή της οδηγεί σε υπερπαραγωγή ελεύθερων ριζών.



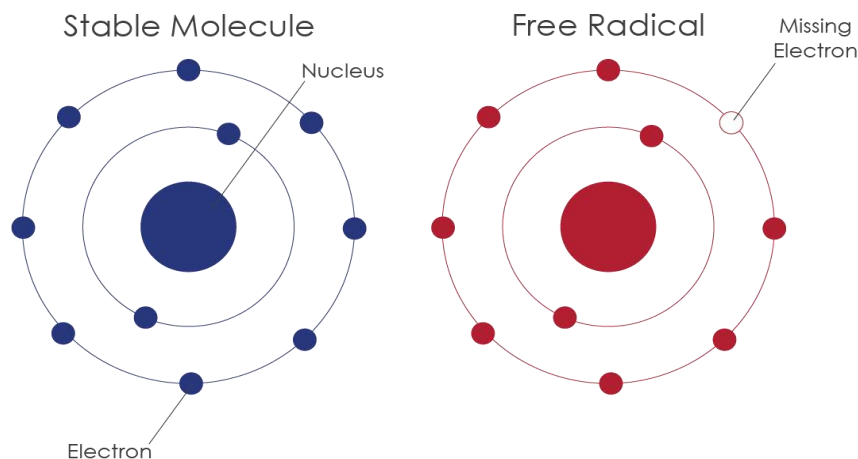
Εικόνα 1. Οξειδοαναγωγική αντίδραση

Πηγή: <https://eureka.patsnap.com/blog/how-to-balance-redox-reactions/>.

2.2 Ελεύθερες Ρίζες

Ο πρώτος χαρακτηρισμός και απομόνωση ελεύθερης ρίζας αποδίδεται στον καθηγητή Moses Gomberg το 1900, με τα ευρήματά του να μη γίνονται άμεσα αποδεκτά από την επιστημονική κοινότητα της εποχής. Η αναγνώριση της σημασίας των ελεύθερων ριζών έλαβε χώρα λίγες δεκαετίες αργότερα, με το έργο του Gomberg να αποτελεί τη βάση για την ένταξή τους στην σύγχρονη επιστήμη της χημείας (Di Meo & Venditti, 2020).

Ο ορισμός της ελεύθερης ρίζας αναφέρεται σε ένα άτομο, μόριο ή ιόν που διαθέτει ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική ηλεκτρονιακή του στιβάδα (Tumilaar et al., 2024). Τα μονήρη ηλεκτρόνια καθιστούν τις ελεύθερες ρίζες ιδιαίτερα ασταθείς και δραστικές (Εικόνα 2). Οι ελεύθερες ρίζες αλληλεπιδρούν με άλλα μόρια και λόγω της υψηλής ενεργειακής τους κατάστασης, έχουν την ικανότητα απόσπασης ηλεκτρονίων από άλλες ενώσεις για να επιτύχουν σταθερότητα. Με αυτόν τον τρόπο προκαλείται μια αλυσιδωτή αντίδραση, όπου τα μόρια που χάνουν τα ηλεκτρόνιά τους μετατρέπονται επίσης σε ελεύθερες ρίζες, η συσσώρευση των οποίων έχει βλαπτικές επιδράσεις στα κύτταρα και στους ιστούς (Phaniendra, Jestadi, Periyasamy, 2015). Οι ελεύθερες ρίζες ταξινομούνται σε διαφορετικές κατηγορίες με βάση το κεντρικό τους άτομο, με πιο διαδεδομένες τις δραστικές μορφές οξυγόνου (Reactive Oxygen Species – ROS) και τις δραστικές μορφές αζώτου (Reactive Nitrogen Species – RNS).

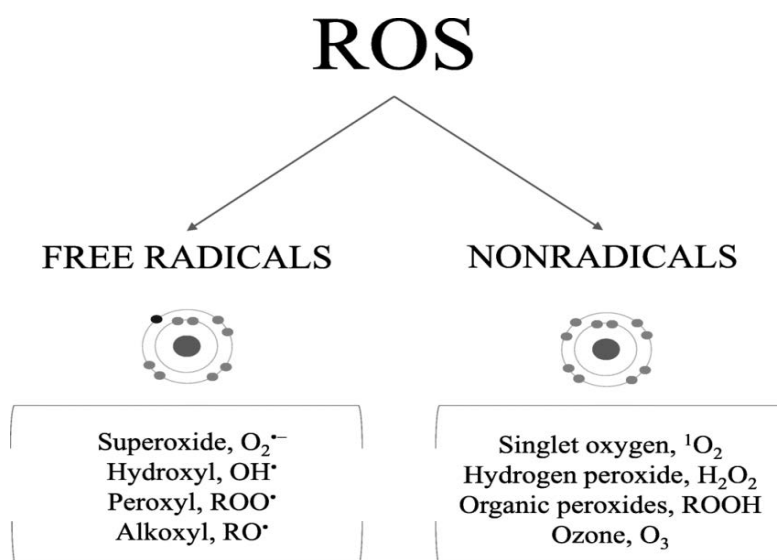


Εικόνα 2. Οι ελεύθερες ρίζες διαθέτουν ένα μονήρες ηλεκτρόνιο στην εξωτερική στιβάδα.

Πηγή: <https://test.osumex.com/strategic-health-markers/free-radicals/>

Δραστικές μορφές οξυγόνου

Οι ROS αποτελούν τον πιο σημαντικό τύπο ελεύθερων ριζών και προέρχονται από το μοριακό οξυγόνο ως παραπροϊόν φυσιολογικών μεταβολικών διεργασιών. Οι ROS περιλαμβάνουν τόσο ελεύθερες ρίζες, όπως το ανιόν υπεροξειδίου (O_2^-), η ρίζα υδροξυλίου ($OH^\bullet$), η ρίζα υπεροξυλίου ($ROO^\bullet$), η αλκοξυλική ρίζα ($RO^\bullet$), αλλά και ROS που δεν αποτελούν ριζικά είδη, όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), τα οργανικά υπεροξείδια ($ROOH$), το όζον (O_3) και το μονήρες οξυγόνο ($^1O_2$) (Ozcan & Ogun 2015) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Κύριες μορφές ROS.

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Reactive-oxygen-species-ROS-of-major-interest-in-oxidative-stress_fig1_352770799

Λόγω της ιδιαίτερης ηλεκτρονιακής του κατάστασης, το μοριακό οξυγόνο θεωρείται και το ίδιο ρίζα, ενώ η προσθήκη ενός ηλεκτρονίου έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία $O_2^{\bullet -}$. Σημειώνεται ότι το $O_2^{\bullet -}$ αναφέρεται ως «πρωτογενής» ROS, ενώ η περαιτέρω αλληλεπίδρασή του με άλλα μόρια οδηγεί στην δημιουργία «δευτερογενών» ROS, μέσω άμεσων ή έμμεσων μεταβολικών διεργασιών (Valko, Morris, Mazúr, Rapta, Bilton, 2006; Jomova et al., 2023).

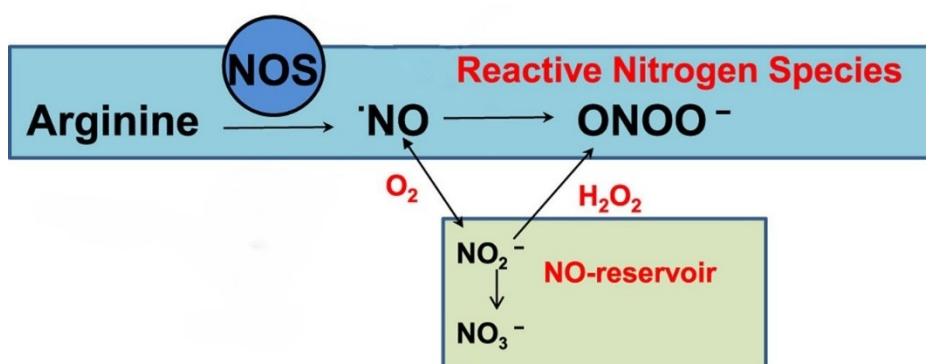
Το H_2O_2 είναι μία μη ριζική μορφή οξυγόνου, με κύρια πηγή παραγωγής την αντίδραση δισμουτάσης του $O_2^{\bullet -}$, η οποία καταλύεται από την υπεροξειδική δισμουτάση (SOD). Αν και το H_2O_2 αποτελεί λιγότερο δραστική μορφή ROS, η αλληλεπίδρασή του με άλλα μόρια και ιόντα οδηγεί στον σχηματισμό δραστικών μορφών, συμπεριλαμβανομένης της $OH^{\bullet}$, μέσω της αντίδρασης Fenton:



Η $OH^{\bullet}$ που προκύπτει από την καταλύόμενη διάσπαση του H_2O_2 παρουσία μετάλλων είναι μια ιδιαίτερα δραστική μορφή ROS, ικανή να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στα βιομόρια (Jomova et al., 2023).

Δραστικές μορφές αζώτου

Οι RNS έχουν ως κεντρικό άτομο το άζωτο και όπως και οι ROS εμπεριέχουν τόσο ελεύθερες ρίζες όσο και μη ριζικές μορφές με οξειδωτική και νιτροποιητική δράση. Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα της κατηγορίας των RNS είναι το μονοξειδίο του αζώτου ($\text{NO}^\bullet$) και τα παραπροϊόντα του, όπως τα νιτρικά (NO_3^-), τα νιτρώδη (NO_2^-) και τα υπεροξυνιτρώδη (ONOO^-). Στον ανθρώπινο οργανισμό, το $\text{NO}^\bullet$ συντίθεται από την συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (NOS), κατά την ενζυμική διάσπαση της αργινίνης σε κιτρουλίνη, μια διεργασία εξαρτώμενη από το συνένζυμο NADPH (Valko et al., 2006; Ozcan & Ogun, 2015) (Εικόνα 4). Παρότι το $\text{NO}^\bullet$ δεν αποτελεί ισχυρή δραστική ελεύθερη ρίζα, η αντίδρασή του με οξυγόνο και νερό οδηγεί στον σχηματισμό NO_3^- και NO_2^- που προκαλούν οξειδωτική βλάβη στα βιομόρια, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών και του DNA (Jomova et al., 2023).



Εικόνα 4. Σχηματισμός κύριων μορφών RNS.

Πηγή: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279721003185>

2.3 Παραγωγή ελεύθερων ριζών

Η παραγωγή ελεύθερων ριζών στον ανθρώπινο οργανισμό πραγματοποιείται τόσο ενδογενώς όσο και εξωγενώς (Halliwell & Gutteridge, 2015). Ο ενδογενής σχηματισμός των ROS είναι αποτέλεσμα ποικίλων βιοχημικών αντιδράσεων σε κυτταρικά οργανίδια όπως τα μιτοχόνδρια, τα υπεροξεισώματα, το ενδοπλασματικό δίκτυο και ενζυμικά συστήματα όπου η κατανάλωση του οξυγόνου είναι υψηλή. Αντίθετα, εξωγενείς πηγές που οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή ROS/RNS

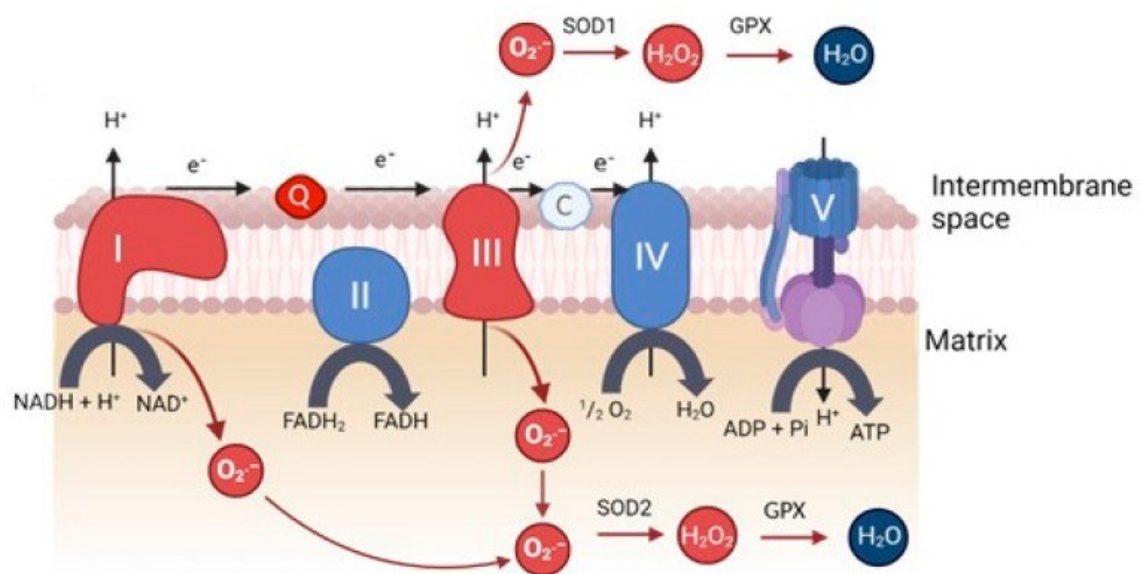
περιλαμβάνουν περιβαλλοντικούς και διατροφικούς παράγοντες όπως η ακτινοβολία, οι ρύποι, ορισμένες τροφές και φάρμακα που μεταβάλλουν την οξειδοαναγωγική ισορροπία του οργανισμού. (Aranda-Rivera, Cruz-Gregorio, Arancibia-Hernandez, Hernandez-Cruz, Pedraza-Chaverri, 2022).

2.3.1 Ενδογενείς πηγές παραγωγής ROS

Παραγωγή ROS στα μιτοχόνδρια

Η απόδειξη ότι τα μιτοχόνδρια παράγουν ROS δόθηκε το 1961 από τον ερευνητή Jensen PK, ο οποίος παρατήρησε ότι ποσότητα του οξυγόνου που καταναλώνεται από τα μιτοχονδριακά οργανίδια κατά την οξείδωση του NADPH ή του ηλεκτρικού οξέος μετατρέπεται τελικά σε H_2O_2 (Zorov, Juhaszova, Sollott, 2014). Σήμερα, είναι γνωστό ότι η πλειονότητα των ROS στον ανθρώπινο οργανισμό προέρχεται από τα μιτοχόνδρια. Στα μιτοχόνδρια, περισσότερα από το 90% του οξυγόνου που εισέρχεται στα κύτταρα χρησιμοποιείται για την παραγωγή ενέργειας σε μορφή ATP μέσω οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και βασίζεται στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων (Electron Transport Chain-ETC) (Lushchak, 2014).

Η ETC περιλαμβάνει τέσσερα ενζυμικά σύμπλοκα (I-IV) και δύο εξειδικευμένους φορείς ηλεκτρονίων, την ουβικινόνη και το κυτόχρωμα c. Η μεταφορά ηλεκτρονίων είναι συζευγμένη με μία βαθμίδωση συγκέντρωσης πρωτονίων που αξιοποιείται από το σύμπλοκο της ATP συνθάσης (σύμπλοκο V) για την παραγωγή ATP (Berg, Tymoczko, Gatto, Stryer, 2015; Zhao, Jiang, Zhang, Yu, 2019). Η κύρια οδός δημιουργίας ROS από την ETC αφορά την διαφυγή ηλεκτρονίων από τα σύμπλοκα I και III (Εικόνα 5), με αποτέλεσμα τον σχηματισμό O_2^- , το οποίο στη συνέχεια μετατρέπεται σε H_2O_2 από την SOD (Nolfi-Donagan, Braganza, Shiva, 2020). Ακολούθως, το H_2O_2 δύναται να διασπαστεί σε $OH^\bullet$ μέσω της αντίδρασης Fenton, ή εναλλακτικά να εξουδετερωθεί με την δράση της καταλάσης (CAT) και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GPx). Ο ρυθμός και η ποσότητα των ROS που σχηματίζονται μέσω της ETC εξαρτώνται από ποικίλες παραμέτρους, μεταξύ των οποίων η συγκέντρωση του οξυγόνου, ο ρυθμός σύνθεσης ATP και η λειτουργική κατάσταση των ενζυμικών συμπλόκων ETC (Chenna, Koopman, Prehn, Connolly, 2022).

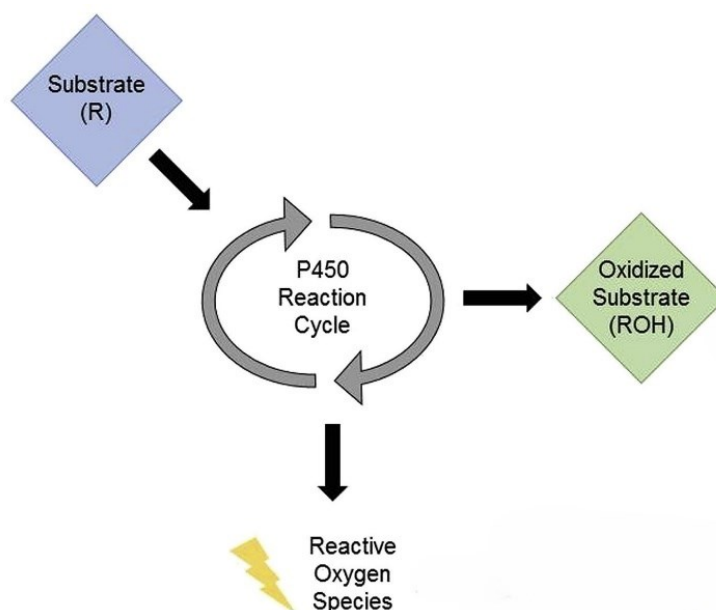


Εικόνα 5. Παραγωγή ROS από την αναπνευστική αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων.

Πηγή: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/5/1388>

Παραγωγή ROS στο Ενδοπλασματικό Δίκτυο

Το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP) εντοπίζεται κυρίως στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο και συμμετέχει σε πολλές φυσιολογικές μεταβολικές διαδικασίες, με κυριότερη την απομάκρυνση ξενοβιοτικών ουσιών από τον ανθρώπινο οργανισμό. Κατά τη διάρκεια της βιομετατροπής αυτών των ουσιών, τα ενζυμα του P450 χρησιμοποιούν μοριακό οξυγόνο, από το οποίο το ένα άτομο αντιδρά με το υπόστρωμα και το άλλο ανάγεται σε νερό. Σε περίπτωση που αυτή η μεταφορά δεν είναι αποτελεσματική και υπάρχει διαρροή ηλεκτρονίων, το αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός ROS (Εικόνα 6) με επακόλουθη βλάβη στα κυτταρικά συστατικά (Jomova et al., 2023; Mortezaee, 2018).



Εικόνα 6. Παραγωγή ROS μέσω μεταβολισμού υποστρώματος από το κυτόχρωμα P450.

Πηγή: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468202017301225>

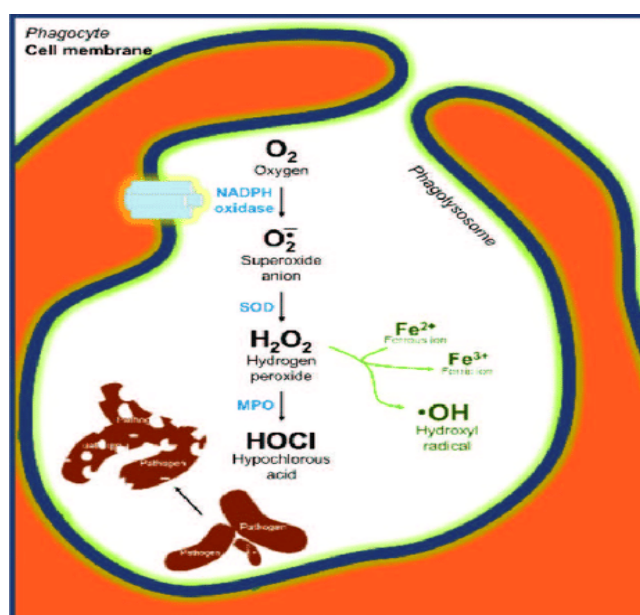
Παραγωγή ROS στα υπεροξεισώματα

Μια σημαντική πηγή παραγωγής ελεύθερων ριζών κυρίως με την μορφή του H_2O_2 είναι τα υπεροξεισώματα. Τα υπεροξεισώματα αποτελούν δυναμικά υποκυτταρικά οργανίδια που συμμετέχουν ενεργά σε διάφορες μεταβολικές διεργασίες που απαιτούν οξυγόνο, όπως η οξείδωση των λιπαρών οξέων και ο καταβολισμός των πουρινών (Jomona et al., 2023). Η κατανάλωση οξυγόνου στα υπεροξεισώματα έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό H_2O_2 , του οποίου η συσσώρευση αποτρέπεται μέσω της δράσης της καταλάσης, που επίσης εντοπίζεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα οργανίδια αυτά. Η απορρύθμιση της ενζυμικής μετατροπής του H_2O_2 σε νερό και οξυγόνο μέσω της καταλάσης οδηγεί στην αυξημένη διαφυγή του στο κυτταρόπλασμα, συμβάλλοντας σημαντικά στην οξειδωτική βλάβη (Valko et al., 2006).

Παραγωγή ROS στα φαγοκύτταρα

Ο σχηματισμός ελεύθερων ριζών στα φαγοκύτταρα πραγματοποιείται ως απόκριση στην παρουσία ξένων σωματιδίων μέσω μιας ταχείας σειράς αντιδράσεων που συνολικά αναφέρονται ως αναπνευστική έκρηξη (DeCoursey & Ligeti, 2005). Η

παραγωγή ROS μέσω της αναπνευστικής έκρηξης επάγεται από την ενεργοποίηση της NADPH οξειδάσης, η οποία μεταφέρει ηλεκτρόνια από το NADPH στο μοριακό οξυγόνο, με αποτέλεσμα την δημιουργία O_2^- (Εικόνα 7). Η περαιτέρω μετατροπή του O_2^- σε ισχυρά οξειδωτικά μόρια οδηγεί στην εξουδετέρωση των παθογόνων μικροοργανισμών που έδωσαν το ερέθισμα για την παραγωγή του (Valko et al., 2006).



Εικόνα 7. Αναπνευστική έκρηξη και παραγωγή ROS στα φαγοκύτταρα.

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Respiratory-burst-for-killing-pathogens-in-phagocytes-In-the-presence-of-iron-ions_fig2_325341057

2.3.2 Εξωγενείς πηγές παραγωγής ROS

Ακτινοβολία

Η υπεριώδης ακτινοβολία (UV) βρίσκεται μεταξύ του φάσματος ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας των ακτινών X και του ορατού φωτός, με μήκος κύματος που κυμαίνεται από 100nm έως 400nm. Η υπέρμετρη έκθεση στις ακτίνες UV οδηγεί σε ηλιακά εγκαύματα και βλάβη στο DNA σχετιζόμενη με καρκινογένεση, ενώ αποτελεί επίσης σημαντική εξωγενή πηγή παραγωγής ROS (Εικόνα 8). Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η UV αυξάνει τον σχηματισμό των ROS περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων βλάβες στο

μιτοχονδριακό DNA, παρεμβολή στη δράση του ενζύμου της καταλάσης και αυξημένη σύνθεση NO_3^- (Aranda-Rivera, Cruz-Gregorio, Arancibia-Hernandez, Hernandez-Cruz, Pedraza-Chaverri, 2022).

Η ιονίζουσα ακτινοβολία (IR) είναι μια μορφή ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, ικανή να προκαλεί ιονισμό της ύλης. Παράγεται τόσο φυσικά στο περιβάλλον από ραδιοϊσότοπα του εδάφους και κοσμικές ακτίνες, όσο και τεχνητά, καθώς διαθέτει ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών στην ιατρική επιστήμη, συμπεριλαμβανομένης της ακτινοθεραπείας κατά του καρκίνου, αλλά και στη βιομηχανία των τροφίμων κατά την αποστείρωση. Ωστόσο, η IR διεισδύει στα κύτταρα οδηγώντας σε μια σειρά αλλοιώσεων, μεταξύ αυτών και η αυξημένη σύνθεση ROS. Συγκεκριμένα, η IR προκαλεί ραδιόλυση του νερού (Εικόνα 8), με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών, ενώ παράλληλα επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργία των μιτοχονδρίων, επιτείνοντας την παραγωγή ROS και διαταράσσοντας την οξειδοαναγωγική ισορροπία του εκτιθέμενου οργανισμού (Aranda-Rivera et al., 2022).

Φάρμακα

Ορισμένες φαρμακευτικές αγωγές συγκαταλέγονται στις βασικές εξωγενείς πηγές παραγωγής ελεύθερων ριζών μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως ο σχηματισμός χημικά δραστικών μεταβολιτών, η δυσλειτουργία της ETC και η αδρανοποίηση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών του κυττάρου (Villanueva Paz et al., 2021). Κλασσικό παράδειγμα αποτελούν τα αντικαρκινικά φάρμακα, των οποίων οι κυτταροτοξικές παρενέργειες συνοδεύονται τόσο από τον σχηματισμό ROS (Εικόνα 8) όσο και από μείωση των επιπέδων ενδογενών αντιοξειδωτικών, όπως η γλουταθειόνη (Jomova et al., 2023). Πρόσθετες κατηγορίες φαρμάκων που σχετίζονται με αυξημένη σύνθεση ROS περιλαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, καρδιαγγειακά φάρμακα, αντιρετροϊκούς παράγοντες, αντιψυχωσικά και αναλγητικά (Deavall, Martin, Horner, Roberts, 2012).

Τρόφιμα

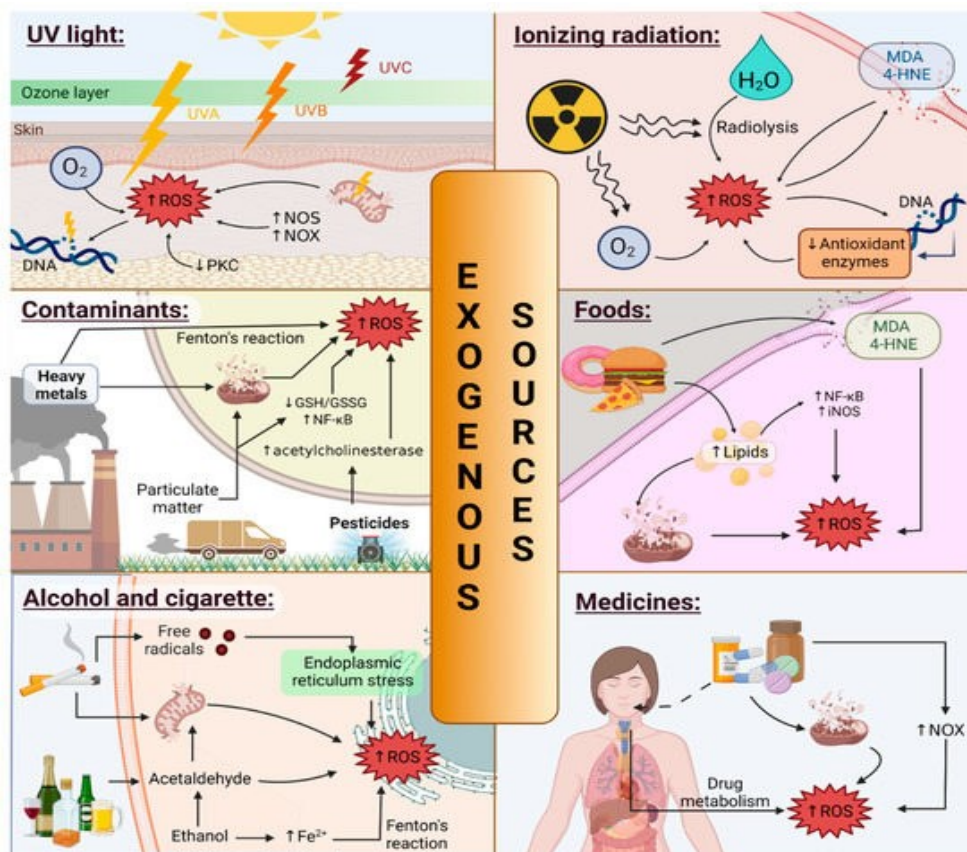
Ορισμένα διατροφικά πρότυπα έχουν συσχετισθεί άμεσα με την παραγωγή ROS στον ανθρώπινο οργανισμό, καθιστώντας την διατροφή σημαντικό παράγοντα συνολικής υγείας. Ειδικότερα, υψηλά επίπεδα κατανάλωσης κορεσμένων λιπαρών οξέων και

ζωικών πρωτεϊνών οδηγούν σε υπεροξειδωση των λιπιδίων και αυξημένη οξειδωτική φωσφορυλίωση, αυξάνοντας τον σχηματισμό των ROS (Εικόνα 8), ενώ ταυτόχρονα μειώνουν τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς άμυνας του οργανισμού (Aranda-Rivera et al., 2022). Ενδεικτικό παράδειγμα αποτελεί το κόκκινο κρέας, το οποίο λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε σίδηρο συνδέεται με την τοπική παραγωγή ROS στο παχύ έντερο κατά την πέψη, κυρίως μέσω της συμμετοχής του σιδήρου σε αντιδράσεις Fenton (Valko et al, 2001).

Αλκοόλ και Κάπνισμα

Ο αλκοολισμός και το κάπνισμα αποτελούν βασικούς εξωγενείς παράγοντες σχηματισμού ROS (Εικόνα 8). Η κατανάλωση αλκοόλ, τόσο οξεία όσο και χρόνια, οδηγεί σε αύξηση των ROS, εν μέρει μέσω του μεταβολισμού της αιθανόλης στο ήπαρ με τη δράση της αλκοολικής αφυδρογονάσης (ADH) και του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450. Ωστόσο, η πιο σημαντική παραγωγή ROS λόγω του αλκοόλ προέρχεται από τα ενζυμικά σύμπλοκα I και III της ETC των μιτοχονδρίων, ενώ παρατηρείται επίσης αύξηση των επιπέδων ιόντων σιδήρου στο σώμα, επάγοντας τον σχηματισμό $\text{OH}^\bullet$ μέσω της αντίδρασης Fenton (Wu & Cederbaum, 2023).

Ομοίως, το κάπνισμα συγκαταλέγεται σε κύρια πηγή κινδύνου για την ανθρώπινη υγεία, με τον καπνό του τσιγάρου να περιλαμβάνει περισσότερες από 5000 χημικές ουσίες όπως νικοτίνη, πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες (PAH), μονοξείδιο του άνθρακα αλλά και πληθώρα ROS, συμπεριλαμβανομένων του H_2O_2 και της $\text{OH}^\bullet$, που εισέρχονται απευθείας στην αναπνευστική οδό (Aranda-Rivera et al., 2022).



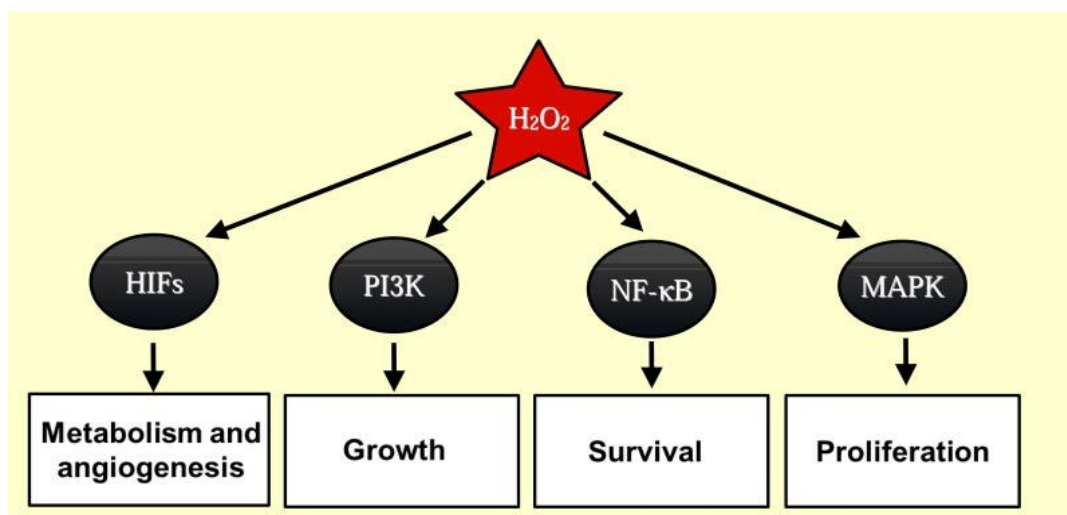
Εικόνα 8. Εξωγενείς πηγές ROS.

Πηγή: <https://www.mdpi.com/2673-9801/2/4/30>

2.4 Θετικές επιδράσεις ελεύθερων ριζών

Σε χαμηλές και ελεγχόμενες συγκεντρώσεις οι ROS και RNS διαδραματίζουν βασικό ρόλο σε διάφορες φυσιολογικές κυτταρικές διαδικασίες, μεταξύ των οποίων η ρύθμιση ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών φαινομένων. Οι ελεύθερες ρίζες ασκούν αυτήν την επίδραση κατά κύριο λόγο με την ομοιοπολική τροποποίηση καταλοίπων κυστεΐνης μέσω οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων, με αποτέλεσμα αναστρέψιμες αλλαγές στην δομή και λειτουργία ενζύμων που εμπλέκονται σε σηματοδοτικές και μεταβολικές οδούς (Finkel, 2011). Ως εκ τούτου, η οξείδωση καταλοίπων κυστεΐνης εντός των πρωτεϊνών, διαμεσολαβούμενη κυρίως από το H_2O_2 , λειτουργεί ως ένας σημαντικός μηχανισμός μεταγωγής σήματος για τη ρύθμιση διεργασιών όπως η επαγωγή ή αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, η φλεγμονώδης ανοσολογική απόκριση και η γήρανση. Ειδικότερα, το H_2O_2 δρα ως μόριο σηματοδότησης που πυροδοτεί την

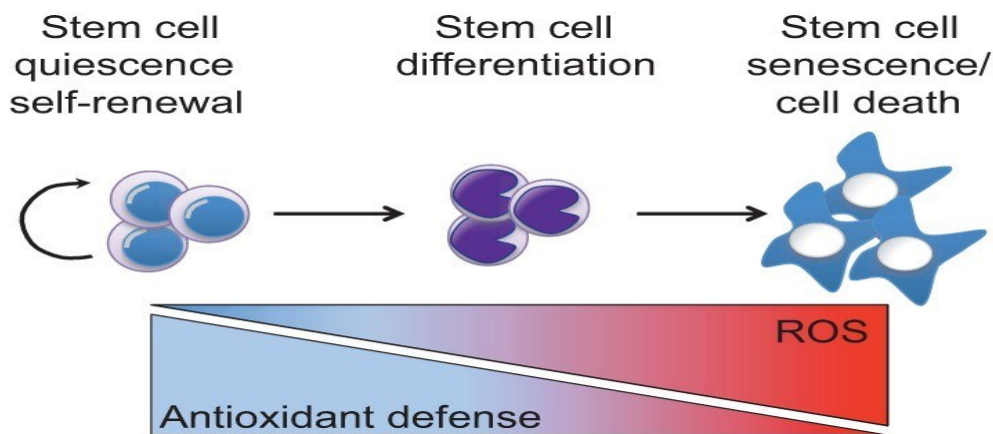
ενεργοποίηση μονοπατιών που συμμετέχουν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στην πρόσληψη θρεπτικών συστατικών και στην κυτταρική επιβίωση (Εικόνα 9) (Schieber & Chandel, 2014).



Εικόνα 9. Μονοπάτια σηματοδότησης που εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό που ενεργοποιούνται από το H₂O₂.

Πηγή: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4055301/>

Επιπλέον, μελέτες αναδεικνύουν τον καθοριστικό ρόλο των ROS στην ισορροπία μεταξύ αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης των βλαστικών κυττάρων, η οποία είναι κρίσιμη για την ομοιόσταση των ιστών τόσο κατά την εμβρυική ανάπτυξη όσο και καθ' όλη την ενήλικη ζωή του ανθρώπου. Η σηματοδότηση διαμεσολαβούμενη από ROS δύναται να επηρεάσει την δέσμευση της γενεαλογίας πολλών πληθυσμών βλαστοκυττάρων, ανάλογα με το οξειδοαναγωγικό περιβάλλον (Εικόνα 10). Έτσι, ενώ χαμηλές συγκεντρώσεις ROS προάγουν την αυτοανανέωση των βλαστικών κυττάρων, υψηλά επίπεδα ROS σχετίζονται με αυξημένη διαφοροποίηση και τελικά απώλεια της βλαστικής ιδιότητας, υπογραμμίζοντας την άμεση σύνδεση της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας του οργανισμού με την κυτταρική γήρανση (Bigarella, Liang, Ghaffari, 2014).



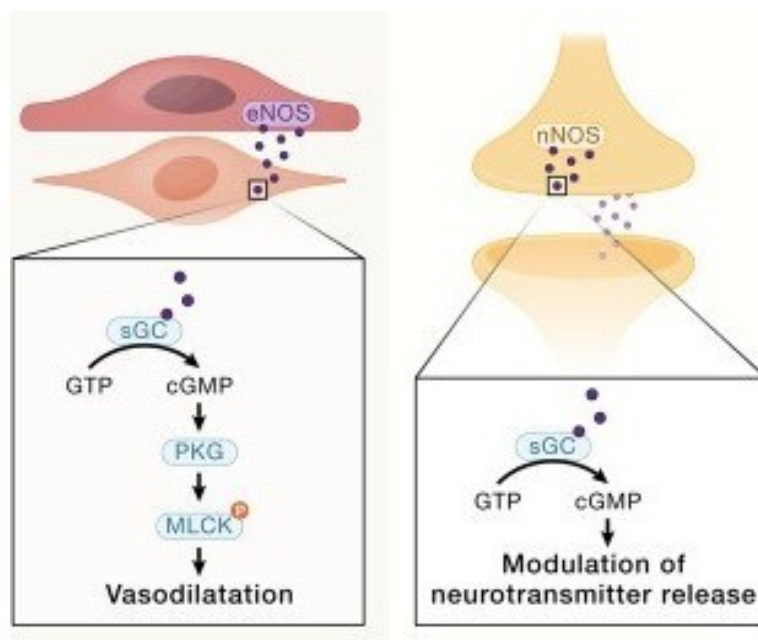
Εικόνα 10. Επίδραση οξειδοαναγωγικού περιβάλλοντος στα βλαστικά κύτταρα.

Πηγή: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4302918/#s3>

Η πρώτη λειτουργική ιδιότητα που αποδόθηκε στις ελεύθερες ρίζες που παράγονται από κύτταρα θηλαστικών ήταν η εξουδετέρωση παθογόνων από φαγοκύτταρα (Nathan & Cunningham-Bussel, 2013). Οι ROS αποτελούν σημαντικό στοιχείο της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης, καθώς δρουν τόσο ως σηματοδοτικά μόρια όσο και ως μεσολαβητές φλεγμονής για την καταστροφή μικροοργανισμών. Έτσι, τα επίπεδα ROS αυξάνονται ως απάντηση στην παρουσία παθογόνων, προκαλώντας την ενεργοποίηση φλεγμονωδών μονοπατιών και την έκκριση προφλεγμονωδών παραγόντων όπως η ιντερλευκίνη 1β (IL-1β), ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNFα) και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), επάγοντας το φαινόμενο της αναπνευστικής έκρηξης. Ωστόσο, παρατεταμένα υψηλά επίπεδα ROS ενδέχεται να έχουν ως αποτέλεσμα χρόνια φλεγμονή και κυτταρική βλάβη που σχετίζεται άμεσα με την εκδήλωση αυτοανοσίας (Mittal, Siddiqui, Tran, Reddy, Malik, 2014).

Αναφορικά με τις RNS, το κυριότερο μόριο σηματοδότησης είναι το NO^{*}, το οποίο συντίθεται από L-αργινίνη μέσω της δράσης της (NOS), και συμμετέχει σε μια πληθώρα φυσιολογικών διεργασιών. Αυτές περιλαμβάνουν κυρίως τη ρύθμιση του αγγειοδιασταλτικού τόνου και του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων, ενώ εμπλέκεται επίσης και στη δράση των νευροδιαβιβαστών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Εικόνα 11). Το NO^{*} ασκεί την αγγειοδιασταλτική του δράση με την ενεργοποίηση της γουανυλικής κυκλάσης, γεγονός που οδηγεί στην μείωση των ενδοκυτταρικών επιπέδων ιόντων ασβεστίου (Ca²⁺), με αποτέλεσμα την χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων. Έτσι, η έλλειψη του NO^{*} σχετίζεται με αγγειοσύσπαση και

αυξημένη αρτηριακή πίεση, ενώ τα υψηλά επίπεδα NO[•] συνδέονται με αύξηση της αγγειοδιαστολής, υπόταση, αλλά και με διαταραχές στην οξειδοαναγωγική ισορροπία του οργανισμού (Moncada & Higgs, 2006).



Εικόνα 11. Δράσεις του NO[•].

Πηγή: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867422007152>

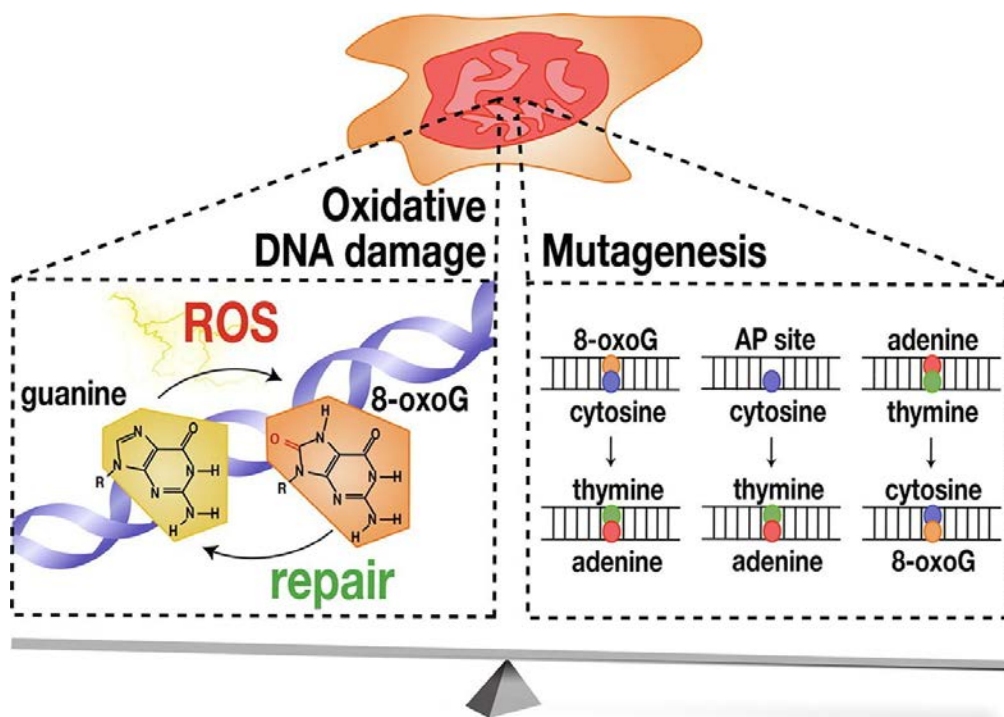
2.5 Αρνητικές επιδράσεις ελεύθερων ριζών

Η απορρύθμιση της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας συχνά οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών τόσο από ενδογενείς όσο και από εξωγενείς πηγές. Σε υψηλές συγκεντρώσεις, οι ROS αποτελούν σημαντικούς μεσολαβητές βλάβης σε έναν μεγάλο αριθμό βιομοριών και κυτταρικών δομών, συμπεριλαμβανομένων των νουκλεϊκών οξέων, των πρωτεϊνών και των λιπιδίων (Valko et al., 2006). Η αλληλεπίδραση των ROS με αυτές τις κατηγορίες βιολογικών μορίων δύναται να έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή ή μη αναστρέψιμη μεταβολή της λειτουργίας τους, με τοξικές συνέπειες για το κύτταρο.

2.5.1 Βλάβη στα νουκλεϊκά οξέα

Εντός του κυττάρου εκτιμάται ότι λαμβάνει χώρα ο σχηματισμός εκατοντάδων οξειδωτικών αλλοιώσεων καθημερινά (Fraga, Shigenaga, Park, Degan, Ames, 1990). Τόσο οι ROS όσο και οι RNS προκαλούν βλάβες στο DNA, συμπεριλαμβανομένης της οξείδωσης βάσεων (πουρινών και πυριμιδινών), τη δημιουργία αβασικών θέσεων (AP sites) και θραύσεων μονής (SSB) ή και διπλής έλικας (DSB) (Εικόνα 12). Ο τύπος ROS που αλληλεπιδρά άμεσα με όλα τα συστατικά του DNA είναι η $\text{OH}^\bullet$, που καταστρέφει τόσο τις βάσεις πουρίνης και πυριμιδίνης όσο και τον σκελετό της δεοξυριβόζης, προκαλώντας μια μεγάλη σειρά αλλοιώσεων (Halliwell & Gutteridge, 2015). Η πιο εκτενώς μελετημένη τροποποίηση βάσεων λόγω προσβολής από $\text{OH}^\bullet$ περιλαμβάνει τον σχηματισμό 8-υδροξυδεοξυγουανωσίνης (8-OHdG), η οποία μάλιστα θεωρείται βασικός βιοδείκτης οξειδωτικής βλάβης του DNA (Phaniendra et al., 2015). Ομοίως, διάφοροι τύποι RNS και κυρίως το ONOO^- αλληλεπιδρούν με γουανίνη, με αποτέλεσμα νιτρικές και οξειδωτικές αλλοιώσεις του DNA, όπως η 8-νιτρογουανίνη (8- NO_2 -G) και η 8-οξοδεοξυγουανωσίνη (8-oxo-dG) αντίστοιχα (Hiraku, Kawanishi, Ichinose, Murata, 2010). Εκτεταμένες οξειδωτικές τροποποιήσεις του DNA λόγω αυξημένης παραγωγής ROS και RNS έχουν συσχετισθεί άμεσα με έναν μεγάλο αριθμό παθολογικών ασθενειών, καθώς και με μεταλλαξιογόνες αλλοιώσεις και καρκίνο (Cooke, Evans, Dizdaroglu, Lunec, 2003).

Οξειδωτική βλάβη υφίσταται και το RNA, το οποίο λόγω της μονόκλωνης δομής του και της απουσίας μηχανισμών επιδιόρθωσης είναι πιο επιρρεπές στην δράση των ROS (Hofer et al., 2005).

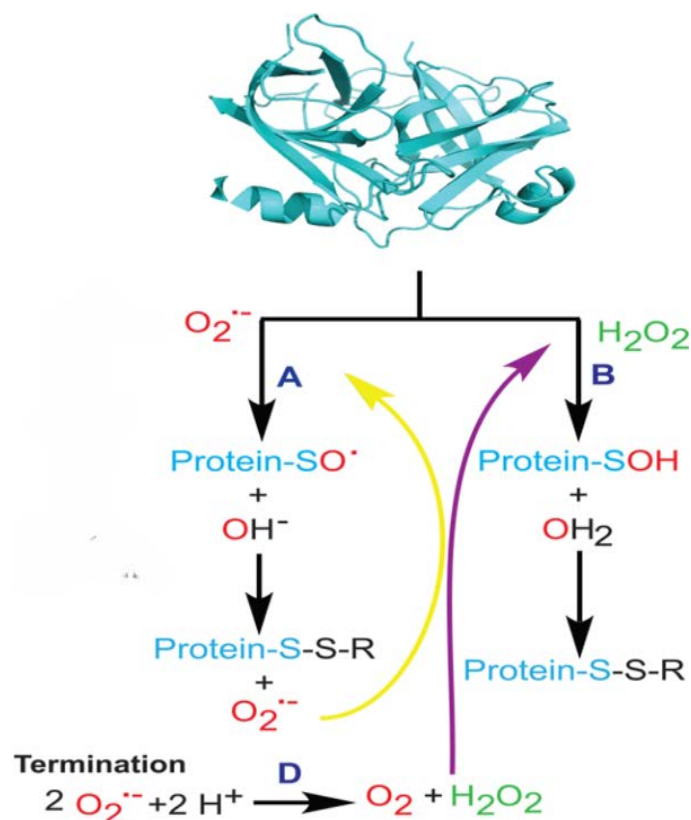


Εικόνα 12. Οξειδωτική βλάβη του DNA και μεταλλαξιγένεση.

Πηγή: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037019304209>

2.5.2 Βλάβη στις πρωτεΐνες

Μεγάλος αριθμός κατηγοριών πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των φωσφατασών, των κινασών και πολλαπλών μεταβολικών ενζύμων είναι ευαίσθητες στην οξειδωτική τροποποίηση, επηρεάζοντας άμεσα τις διαδικασίες κυτταρικής σηματοδότησης και του μεταβολισμού. Αυτό εξαρτάται από την περιεκτικότητα της εκάστοτε πρωτεΐνης σε συγκεκριμένα κατάλοιπα αμινοξέων, επί των οποίων οι δραστικές μορφές οξυγόνου ασκούν την οξειδωτική τους δράση. Συγκεκριμένα, τα αμινοξέα που περιέχουν θείο, όπως η κυστεΐνη και η μεθειονίνη είναι πιο επιρρεπή στην οξείδωση από τα ROS, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό δισουλφιδικών δεσμών και σουλφοξειδίου της μεθειονίνης (Εικόνα 13) (Pryor et al., 1994). Επιπλέον, η οξείδωση καταλοίπων αμινοξέων όπως η λυσίνη, η προλίνη, η θρεονίνη και η αργινίνη οδηγεί στον μη αναστρέψιμο σχηματισμό προϊόντων καρβονυλίου, τα οποία αποτελούν σημαντικό βιοδείκτη της οξείδωσης πρωτεϊνών από ROS, και συνδέονται με αυξανόμενο κίνδυνο καρδιαγγειακών και νευροεκφυλιστικών παθήσεων (Angelova, 2021; Krisko & Rodman, 2019).

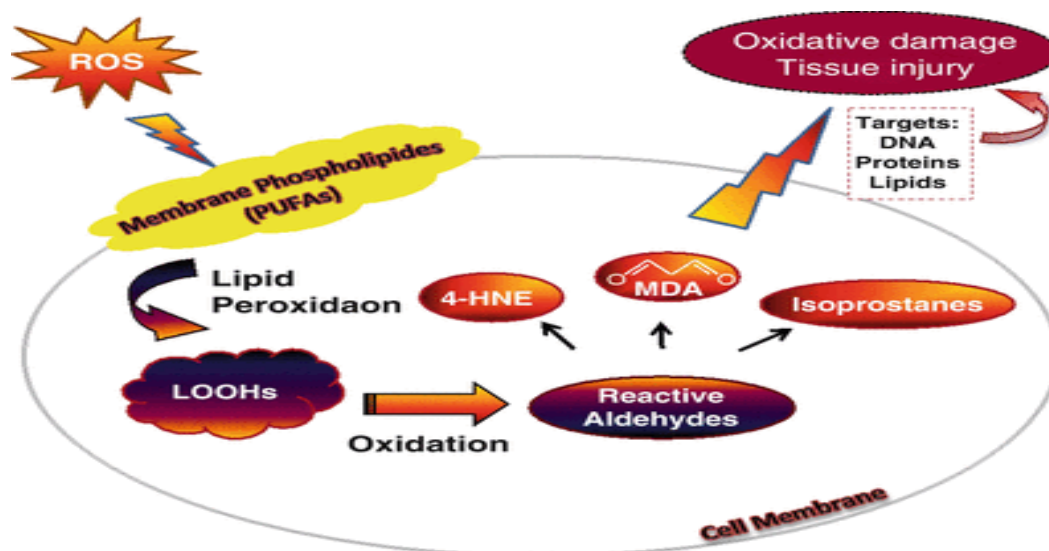


Εικόνα 13. Τροποποίηση πρωτεϊνών από ROS.

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Protein-modification-by-ROS-Superoxide-path-A-can-oxidize-cysteine-thiols-within_fig1_307576290

2.5.3 Βλάβη στα λιπίδια

Οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν επίσης την υπεροξειδωση των λιπιδίων των βιολογικών μεμβρανών, η οποία περιλαμβάνει την μετατροπή πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε υδροϋπεροξειδία λιπιδίων (LOOH). Ο σχηματισμός λιπιδικών υπεροξυλικών ριζών ($LOO^{\bullet}$) επιτείνει την διαδικασία υπεροξειδωσης, προάγοντας την παραγωγή αντιδραστικών ηλεκτρονιόφιλων ενώσεων, όπως η μαλονδιαλδεϋδη (MDA) και η 4-υδροξυ-2-νονενάλη (HNE), που προκαλούν αλλοιώσεις στο DNA, στις πρωτεΐνες και σε άλλα μακρομόρια (Εικόνα 14) (Dalle-Donne, Rossi, Colombo, Giustarini, Milzani, 2006; Marnett, 1999).

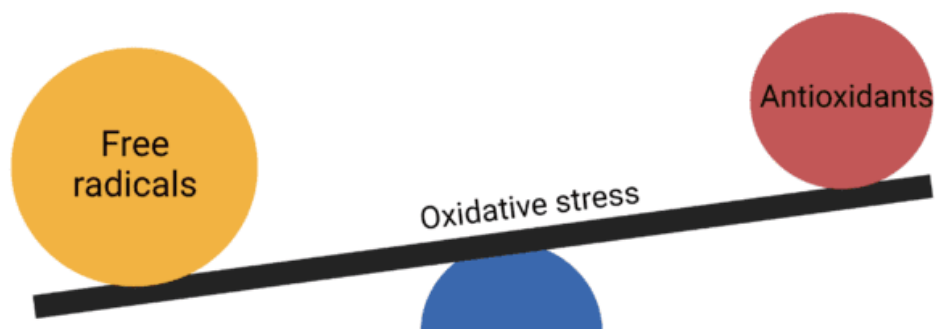


Εικόνα 14. ROS και λιπιδική υπεροξειδωση.

Πηγή: https://link.springer.com/rwe/10.1007/978-94-007-7743-9_38-1

2.6 Οξειδωτικό στρες

Ο ορισμός του οξειδωτικού στρες δόθηκε για πρώτη φορά από τον καθηγητή Helmut Sies το 1985 ως «διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών υπέρ των οξειδωτικών ειδών, που οδηγεί σε διαταραχή της οξειδοαναγωγικής σηματοδότησης και ελέγχου ή/και μοριακή βλάβη» (Sies, 1997). Το οξειδωτικό στρες προκύπτει όταν τα επίπεδα των ROS/RNS υπερβαίνουν τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς άμυνας του κυττάρου, με επακόλουθη οξειδωτική βλάβη (Εικόνα 15). Ως εκ τούτου, αποτελεί συνέπεια τόσο της αυξημένης εμφάνισης ελεύθερων ριζών, όσο και της μείωσης της ικανότητας του ενδογενούς αντιοξειδωτικού συστήματος. Εκτιμάται ότι το οξειδωτικό στρες σχετίζεται με πάνω από 100 ασθένειες, με τη συσσώρευση οξειδωτικών βλαβών στα κύτταρα να οδηγεί στην απορρύθμιση των κυτταρικών μηχανισμών και στην παθογένεση χρόνιων προβλημάτων υγείας (Maulik, McFadden, Otani, Thirunavukkarasu, Parinandi, 2013).



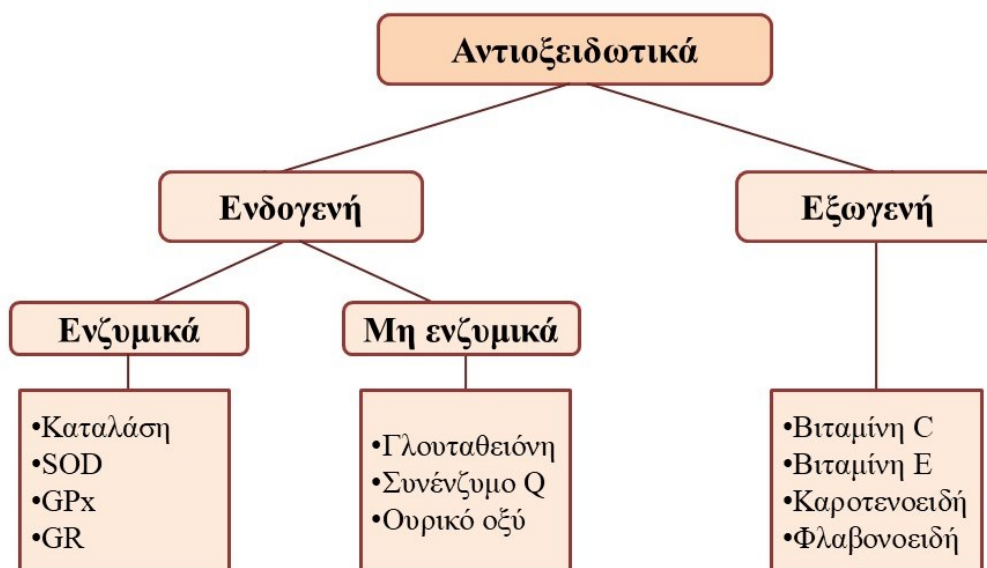
Εικόνα 15. Δημιουργία οξειδωτικού στρες.

Πηγή: <https://www.amsbio.com/oxidative-stress/>

2.7 Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί

Ως αντιοξειδωτική ουσία ορίζεται οποιαδήποτε ένωση ικανή να καθυστερήσει, να αποτρέψει ή να αναστρέψει την οξείδωση ενός υποστρώματος (Halliwell & Gutteridge, 2015). Η δράση των αντιοξειδωτικών έγκειται στην μεταφορά ηλεκτρονίων στις ελεύθερες ρίζες με αποτέλεσμα την μετατροπή τους σε λιγότερο δραστικά ή αδρανή μόρια που μπορούν εύκολα να απομακρυνθούν. Έτσι, η λειτουργία των αντιοξειδωτικών συστημάτων οδηγεί σε μείωση του οξειδωτικού στρες και της κυτταρικής βλάβης, περιορίζοντας τις τοξικές επιδράσεις των ROS και των RNS στα βιομόρια.

Οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί διακρίνονται σε ενδογενείς και εξωγενείς (Εικόνα 16). Το ενδογενές αντιοξειδωτικό σύστημα περιλαμβάνει ένζυμα όπως η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η καταλάση (CAT), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) και η αναγωγή της γλουταθειόνης (GR), και μη ενζυμικές ενώσεις όπως η γλουταθειόνη (GSH). Το εξωγενές αντιοξειδωτικό σύστημα αποτελείται κυρίως από αντιοξειδωτικά που προσλαμβάνονται μέσω της διατροφής, όπως η βιταμίνη C, η βιταμίνη E, οι φαινολικές ενώσεις και τα καροτενοειδή (Pisoschi & Pop, 2016).



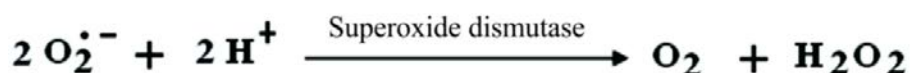
Εικόνα 16. Κύριες κατηγορίες αντιοξειδωτικών.

2.7.1 Ενδογενείς αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί

Η ομοιόσταση της οξειδοαναγωγικής κατάστασης του οργανισμού εξαρτάται από ενδογενή αντιοξειδωτικά ένζυμα (SOD, CAT, GPx, GR,) και μη ενζυμικές ενώσεις (GSH) που δρουν συνεργατικά για την μείωση της οξειδωτικής βλάβης που προκαλείται από τις δραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου.

Υπεροξειδική δισμουτάση (SOD)

Η SOD ταυτοποιήθηκε το 1967 από τον Irwin Fridovich (McCord & Fridovich, 1969). Οι SODs αποτελούν ομάδες μεταλλοενζύμων που καταλύουν την μετατροπή του O_2^- σε H_2O_2 και οξυγόνο (O_2), σύμφωνα με την αντίδραση:



Η αντίδραση συνοδεύεται από οξείδωση-αναγωγή των μεταλλικών ιόντων που υπάρχουν στις ενεργές θέσεις των SOD και λειτουργούν ως συμπράγοντες. Στους ανθρώπους διακρίνονται τρεις κύριες μορφές SOD, η CuZn-SOD (SOD1), που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα, η Mn-SOD (SOD2) που εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια,

και η CuZn-SOD (SOD3) στο εξωκυττάριο υγρό, υπογραμμίζοντας την σημασία της λεπτής ρύθμισης των επιπέδων των ROS στα διάφορα κυτταρικά διαμερίσματα (Zelko, Mariani, Folz, 2002).

Καταλάση (CAT)

Η καταλάση αποτελεί ένα από τα πιο αποτελεσματικά αντιοξειδωτικά ένζυμα και έχει απομονωθεί τόσο από ευκαρυωτικούς όσο και από προκαρυωτικούς οργανισμούς. Εκφράζεται στην πλειονότητα των κυττάρων, κυρίως στα μιτοχόνδρια και στα υπεροξεισώματα, όπου καταλύει την διάσπαση δύο μορίων H_2O_2 σε H_2O και O_2 σύμφωνα με την αντίδραση:



Το πρώτο βήμα της αντίδρασης περιλαμβάνει τον σχηματισμό οξυφερρυλικών ειδών (FeIVO) μέσω αναγωγής ενός μορίου H_2O_2 και στο δεύτερο βήμα το ενδιάμεσο αυτό σύμπλοκο ανάγεται με μεταφορά δύο ηλεκτρονίων από το δεύτερο μόριο H_2O_2 για να αποδώσει τελικά το ελεύθερο ένζυμο, οξυγόνο και νερό (Lardinois, Mestdagh, Rouxhet, 1996; Nandi, Yan, Jana, Das, 2019).

Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx)

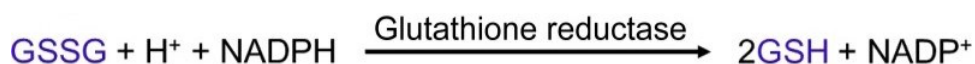
Η GPx αποτελεί βασικό συστατικό του ενδογενούς αντιοξειδωτικού συστήματος. Πρόκειται για μια οικογένεια ενζύμων που περιέχουν σεληνοκυστεΐνη στο ενεργό τους κέντρο και καταλύουν την αναγωγή του H_2O_2 σε νερό, καθώς και την αναγωγή οργανικών υδροϋπεροξειδίων στις αντίστοιχες αλκόολες (Lubos, Loscalzo, Handy, 2011). Στον ανθρώπινο οργανισμό εντοπίζονται οχτώ ισομορφές της οικογένειας GPx με διαφορετική υποκυτταρική κατανομή και εξειδίκευση υποστρωμάτων, εκ των οποίων η κυριότερη είναι η GPx-1, με αντιοξειδωτική δράση έναντι του H_2O_2 . Τα ένζυμα αυτά χρησιμοποιούν ως συμπράγοντα την GSH ως δότη ηλεκτρονίων για την αναγωγή του H_2O_2 , όποτε παράγεται οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSSG) σύμφωνα με την αντίδραση:



Δεδομένου ότι η GPx παίζει κρίσιμο ρόλο στην εξουδετέρωση του H₂O₂, η αδρανοποίησή της από διάφορα ROS και RNS έχει ως αποτέλεσμα οξειδωτική βλάβη και επαγωγή φλεγμονωδών μονοπατιών. Ως εκ τούτου, η GPx εμπλέκεται ενεργά στην πρόληψη ασθενειών μέσω καταστολής της μεταλλαξιγένεσης και του καρκινογόνου δυναμικού (Jomova et al., 2023).

Αναγωγή της γλουταθειόνης (GR)

Η GR είναι ένα ιδιαίτερα συντηρημένο ένζυμο μεταξύ των οργανισμών, με καταλυτικό ρόλο στη διαμόρφωση και ρύθμιση της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας του κυττάρου (Couto, Wood, Barber, 2016). Συγκεκριμένα, η GR είναι υπεύθυνη για την διατήρηση των επιπέδων της GSH, η οποία αποτελεί απαραίτητο υπόστρωμα για την δράση άλλων ενδογενών αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως η GPx. Παρότι ο οργανισμός είναι σε θέση να συνθέσει GSH, τα κύτταρα κυρίως ανακυκλώνουν την γλουταθειόνη, οπότε μέσω της GR η GSH αναγεννάται, μειώνοντας την GSSG σύμφωνα με την αντίδραση:

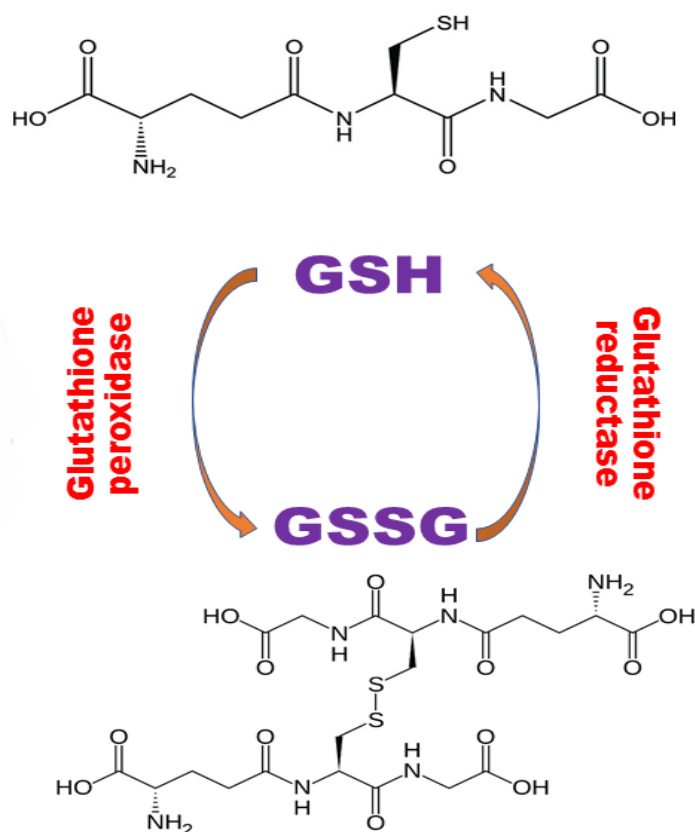


Στην αντίδραση αυτή, η αναγωγή της GSSG σε GSH εξαρτάται από το συνένζυμο NADPH, που λειτουργεί ως δότης ηλεκτρονίων, ενώ η GR έχει φλαβινοαδενινονουκλεοτίδιο (FAD) ως συμπράγοντα για την μεταφορά ηλεκτρονίων από το NADPH στη GSSG. Έτσι, η GR ανακυκλώνει την GSH, η οποία είναι απαραίτητη για την εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών, συμβάλλοντας στην αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού (Lu, 2013).

Γλουταθειόνη

Η γλουταθειόνη είναι ένα τριπεπτίδιο αποτελούμενο από τα αμινοξέα γλουταμινικό οξύ, κυστεΐνη και γλυκίνη, και αποτελεί το κυριότερο ενδογενές μη ενζυμικό αντιοξειδωτικό της οξειδοαναγωγικής ρύθμισης του κυττάρου (Εικόνα 17) (Masella, Di Benedetto, Vari, Filesì, Giovannini, 2005). Οι βασικότεροι μηχανισμοί προστασίας από οξειδωτικό στρες μέσω της δράσης της γλουταθειόνης περιλαμβάνουν καταρχάς την αποτοξίνωση ελεύθερων ριζών τόσο άμεσα, όσο και έμμεσα ως συμπράγοντας αρκετών ενζύμων του αντιοξειδωτικού συστήματος. Επιπλέον, η γλουταθειόνη είναι

σε θέση να αναγεννήσει άλλα αντιοξειδωτικά, όπως η βιταμίνη C και E, από τις οξειδωμένες στις ενεργές μορφές τους, ενώ παράλληλα συμμετέχει στην μεταφορά αμινοξέων, όπως η κυστεΐνη, ρυθμίζοντας την αντιοξειδωτική άμυνα και την κυτταρική ομοιόσταση (Valko et al., 2006). Όπως αναφέρθηκε, η γλουταθειόνη συναντάται σε δύο μορφές, στην GSH και στην GSSG, με την αναλογία GSH/GSSG να συνιστά σημαντικό δείκτη κυτταρικής υγείας, αντιπροσωπευτικό του οξειδοαναγωγικού δυναμικού (Schafer & Buettner, 2001). Έτσι, ενώ υψηλή αναλογία υποδεικνύει λειτουργική αντιοξειδωτική άμυνα, η συσσώρευση της GSSG σε υψηλές συγκεντρώσεις στο κύτταρο υποδηλώνει οξειδωτικό στρες στον οργανισμό (Valko et al., 2006).



Εικόνα 17. Ανηγγμένη γλουταθειόνη (GSH) και οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSSG).

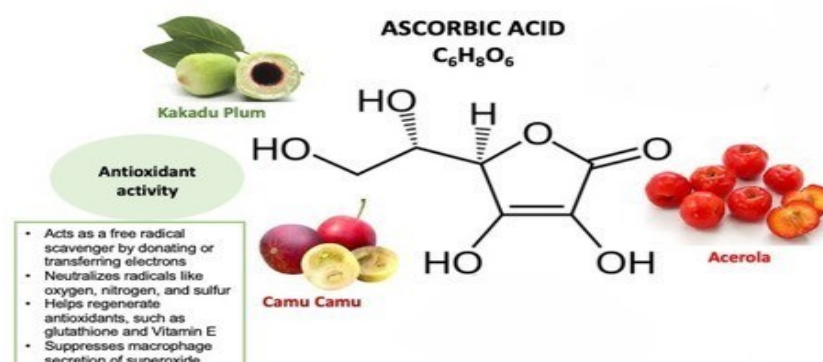
Πηγή: <https://zellx.de/glutathione-gsh/>

2.7.2 Εξωγενείς αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί

Τα εξωγενή αντιοξειδωτικά λαμβάνονται κυρίως με τη διατροφή, συμπεριλαμβανομένης της κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών και συμπληρωμάτων διατροφής (Pisoschi et al., 2021). Πρόκειται για ενώσεις και ουσίες τις οποίες δεν μπορεί να συνθέσει ο ανθρώπινος οργανισμός, υποδεικνύοντας τον ρόλο της δίαιτας στην προστασία των κυτταρικών βιομορίων από τις βλαπτικές επιδράσεις του οξειδωτικού στρες (Jahns et al., 2018). Οι Forman et al. αναφέρουν ότι ο μηχανισμός δράσης των εξωγενών αντιοξειδωτικών έγκειται στην ενίσχυση των κυτταρικών συστημάτων επιδιόρθωσης βλαβών και στην διέγερση των ενδογενών αντιοξειδωτικών ενζύμων.

Βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ)

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) είναι μία υδατοδιαλυτή βιταμίνη που προσλαμβάνεται από φρούτα και λαχανικά, όπως τα εσπεριδοειδή, τα ακτινίδια, το μπρόκολο, το σπανάκι, οι φράουλες και οι κόκκινες πιπεριές (Lykkesfeldt, Michels, Frei, 2014). Λειτουργεί ως αναγωγικός παράγοντας που μεταφέρει ηλεκτρόνια στις ελεύθερες ρίζες, εξουδετερώνοντας ROS όπως το O_2^- και την $OH^\bullet$, καθώς και RNS (Εικόνα 18). Επιπλέον, προάγει την ακεραιότητα των ιστών, την βιοσύνθεση κολλαγόνου, την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου και την λειτουργία των λευκοκυττάρων, ενώ παράλληλα συμμετέχει στην αναγέννηση της GSH και της βιταμίνης E (Pisoschi & Pop, 2016).



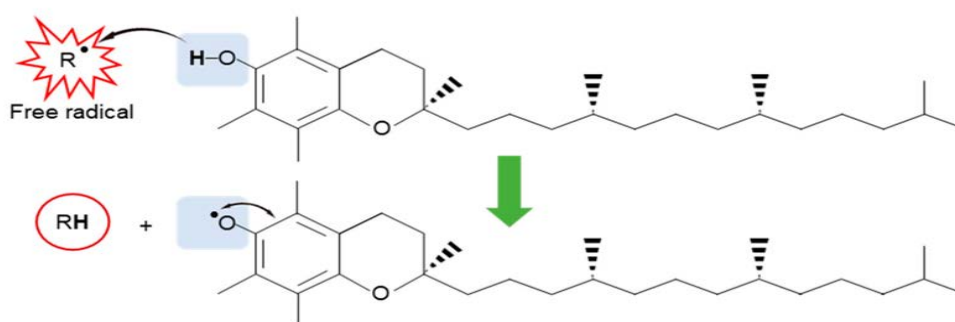
Εικόνα 18. Αντιοξειδωτική δράση βιταμίνης C.

Πηγή: <https://www.mdpi.com/2227-9067/12/6/718>

Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E (άλφα-τοκοφερόλη) είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη που προσλαμβάνεται από φυτικά έλαια, αμύγδαλα, ξηρούς καρπούς και σπόρους. Δρα ως αντιοξειδωτικός παράγοντας που αποτρέπει την υπεροξείδωση των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες και αναστέλλοντας την αλυσιδωτή αντίδραση υπεροξείδωσης των λιπιδίων (Εικόνα 19). Επιπλέον, επαρκής πρόσληψη βιταμίνης E έχει συσχετισθεί με μειωμένο κίνδυνο καρδιακών παθήσεων, αναστολή προαθηρογόνων διεργασιών και ελάττωση της φλεγμονής (Pisoschi & Pop, 2016).

Vitamin E

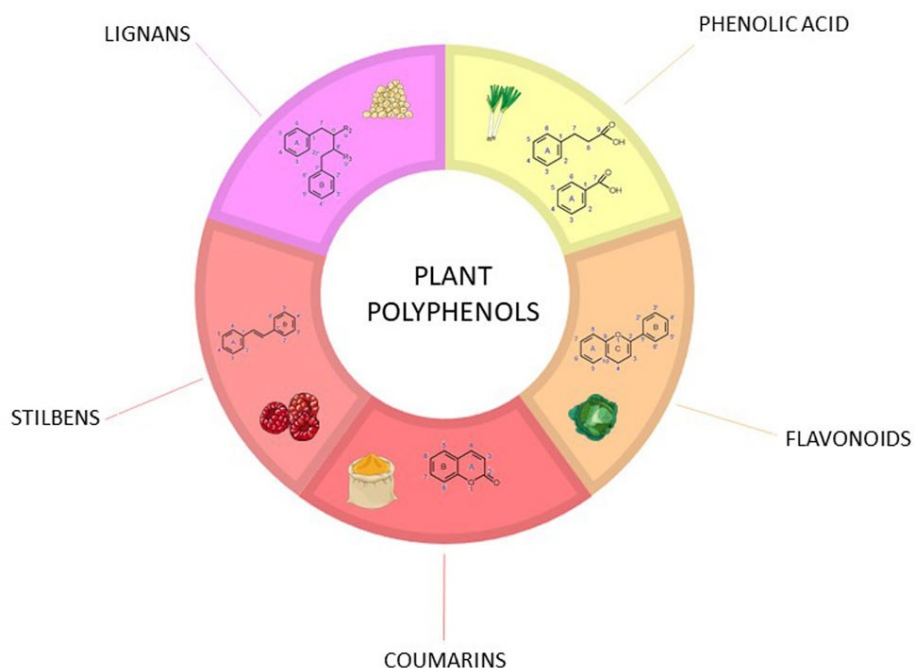


Εικόνα 19. Αντιοξειδωτική δράση βιταμίνης E.

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Antioxidants-vitamin-E-in-rice-and-structure-activity-relationship-Vitamin-E-exerts_fig1_328679093

Φαινολικές Ενώσεις

Τα φαινολικά αντιοξειδωτικά αποτελούν μια διευρυμένη κατηγορία χημικών ενώσεων που προσλαμβάνονται από μία ποικιλία τροφίμων φυτικής προέλευσης, όπως φρούτα, λαχανικά, ποτά, σπόρους, μπαχαρικά και βότανα. Οι βασικές υποκατηγορίες περιλαμβάνουν τα φαινολικά οξέα, τα φλαβονοειδή, τα στυλβένια και τις λιγνάνες (Bravo, 1998). Κοινό χαρακτηριστικό αυτών των φαινολικών ενώσεων είναι η ύπαρξη ενός αρωματικού δακτυλίου με μία ή περισσότερες υδροξυλομάδες συνδεδεμένες, γεγονός που τις καθιστά ικανές να συμμετέχουν σε αντιδράσεις οξείδωσης και αναγωγής (Εικόνα 20). Έτσι, τα φαινολικά παράγωγα δρουν ως αντιοξειδωτικά, εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες με επακόλουθη μείωση των κυτταρικών βλαβών που προκαλούνται από οξειδωτικό στρες (Aranda-Rivera et al., 2022).

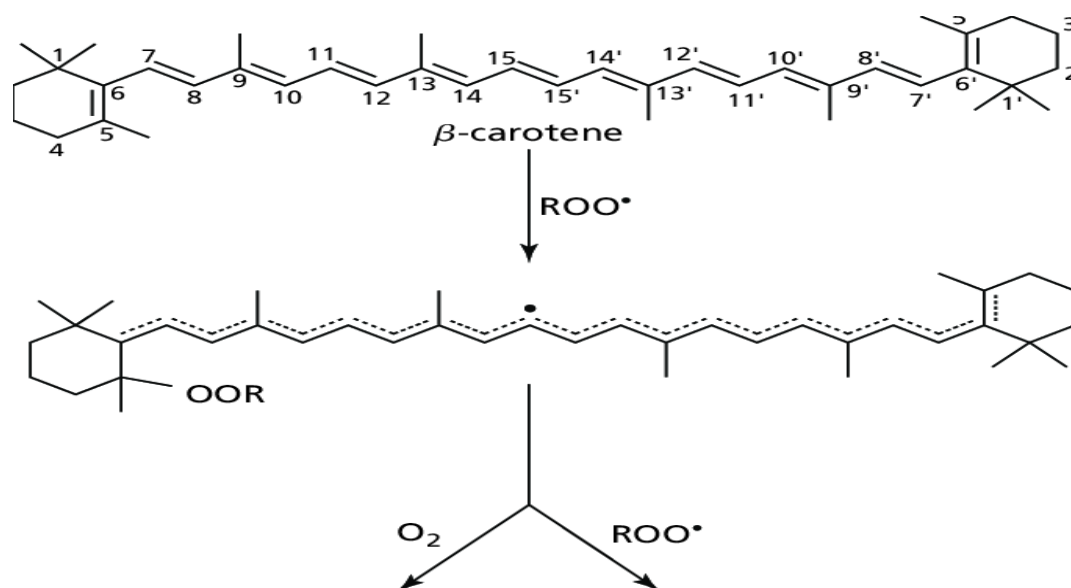


Εικόνα 20. Κύριες κατηγορίες πολυφαινολών.

Πηγή: https://www.frontiersin.org/files/Articles/1305835/fcell-11-1305835-HTML-r1/image_m/fcell-11-1305835-g001.jpg

Καροτενοειδή

Τα καροτενοειδή αποτελούν φυτικές ενώσεις που προέρχονται από πράσινα φυλλώδη λαχανικά, καρότα και χρωματιστά φρούτα και ευθύνονται για το πορτοκαλί, κίτρινο και κόκκινο χρώμα τους. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αυτών των χρωστικών αποτελούν το β-καροτένιο και το λυκοπένιο, τα οποία χαρακτηρίζονται επίσης από ισχυρή αντιοξειδωτική δράση. Τα καροτενοειδή αλληλεπιδρούν με τις ελεύθερες ρίζες με ενισχυμένη εκλεκτικότητα έναντι του οξυγόνου των ROS, παρέχοντας προστασία στις κυτταρικές μεμβράνες από την υπεροξείδωση των λιπιδίων (Εικόνα 21). Επιπρόσθετα, ορισμένα καροτενοειδή έχουν συσχετισθεί με προληπτικές ιδιότητες κατά των καρδιαγγειακών παθήσεων, των νευροεκφυλιστικών διαταραχών και εκφυλιστικών οφθαλμικών νόσων (Pisoschi et al., 2021).

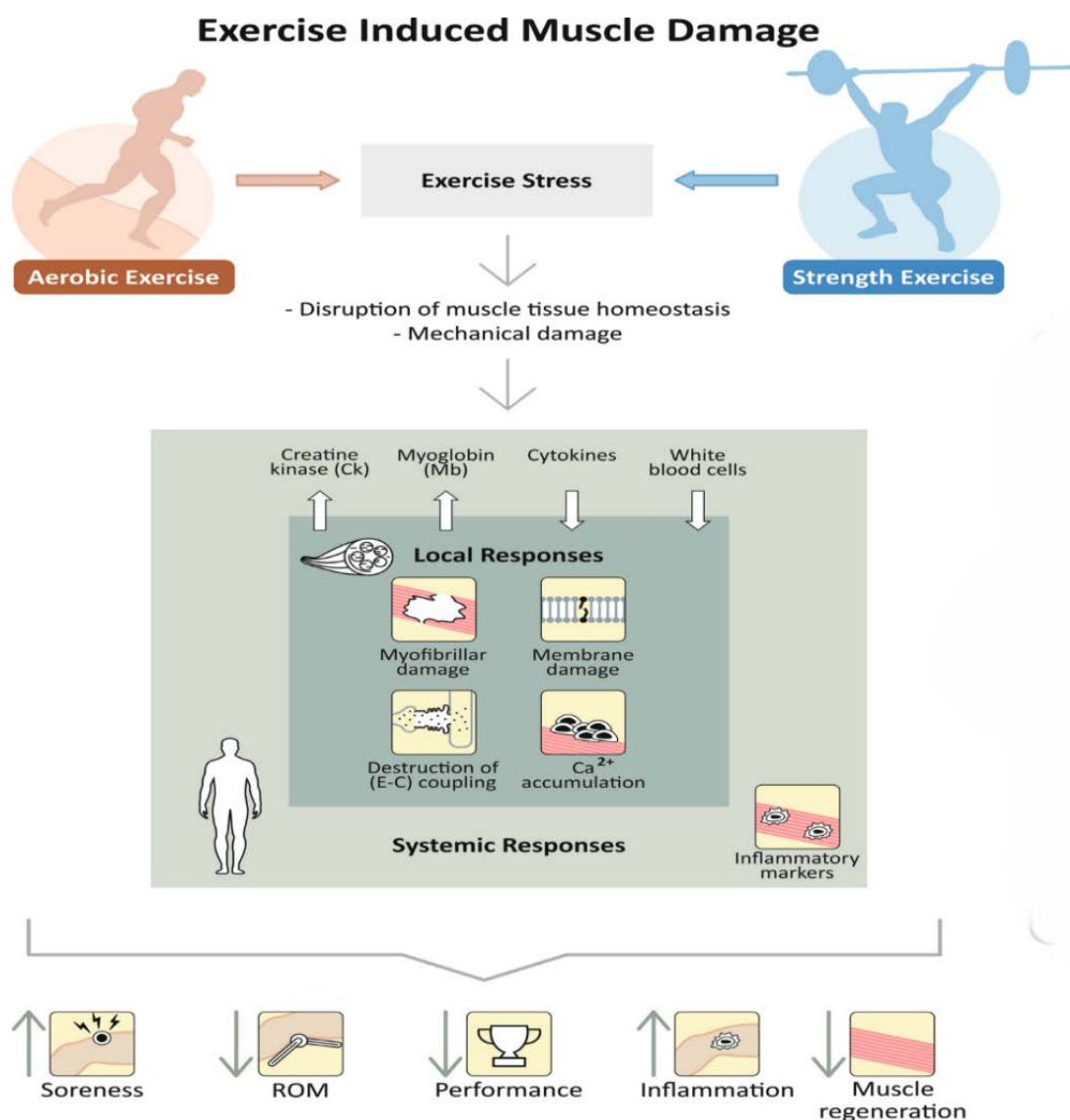


Εικόνα 21. Αντίδραση β-καροτένιου με ρίζα υπεροξυλίου.

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Reaction-of-b-carotene-with-peroxyl-radicals_fig3_38080111

2.8 Ασκησιογενής μυϊκός τραυματισμός

Η συστηματική σωματική δραστηριότητα συνοδεύεται από παροδικό, ήπιας μορφής μυϊκό τραυματισμό, ο οποίος αποτελεί φυσιική συνέπεια της άσκησης και οδηγεί σε προσαρμογή και βελτίωση της αθλητικής απόδοσης (Margonis et al., 2007). Ωστόσο, η έντονη και επαναλαμβανόμενη επιβάρυνση, που προκαλείται συνήθως από νέα και απότομη μορφή άσκησης χωρίς την απαραίτητη ανάρρωση, μπορεί να προκαλέσει σοβαρό τραυματισμό ιστού. Ο EIMD συνδέεται με προσωρινή μείωση της μυϊκής δύναμης, έντονο μυϊκό πόνο κατά την κίνηση και οίδημα. Πρόκειται για ένα καλά μελετημένο φαινόμενο, που περιλαμβάνει επίσης συμπτώματα όπως η τοπική φλεγμονή, ο DOMS και η αύξηση ενδομυϊκών πρωτεϊνών στο πλάσμα (Εικόνα 22) (Jamurtas, 2018; Howatson & Someren, 2012). Ως εκ τούτου, ο EIMD, και πιο συγκεκριμένα η επιδείνωση της μυϊκής λειτουργίας, επιδρά έντονα στην ικανότητα του ατόμου να τηρήσει ένα πρόγραμμα άθλησης, επηρεάζοντας αρνητικά τα επίπεδα της σωματικής δραστηριότητας.



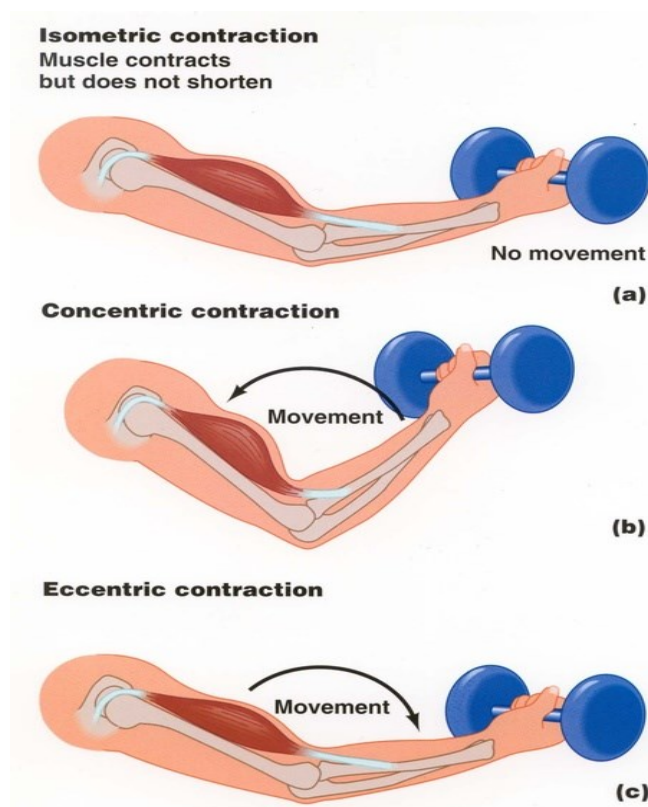
Εικόνα 22. Σύνοψη των μηχανισμών και των επιπτώσεων του EIMD.

Πηγή: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00421-020-04566-4>

Ο τραυματισμός των σκελετικών μυών μπορεί να προκληθεί τόσο από στατικές (ισομετρικές) όσο και από δυναμικές (ομόκεντρες και έκκεντρες) συσπάσεις (Assumpção, Lima, Oliveira, Greco, Denadai, 2013), και σχετίζεται με μυϊκή δυσφορία και μείωση της μυϊκής δύναμης κατά την διάρκεια των πρώτων 12 – 72 ωρών μετά την άσκηση (Fatouros & Jamurtas, 2016). Τα επίπεδα της απώλειας μυϊκής δύναμης μπορεί να κυμαίνονται μεταξύ 5 – 10% και 60% (Dipasquale, Bloch, Lovering, 2012), ανάλογα με τον τύπο και το μέγεθος της άσκησης.

Κατά την ισομετρική μυϊκή σύσπαση αναπτύσσεται μυϊκή τάση χωρίς μεταβολή του μήκους του μυός (Εικόνα 23), και η συστολή αυτή χρησιμεύει για την διατήρηση της

στάσης του σώματος κατά την εκτέλεση ασκήσεων στατικής ενδυνάμωσης, όπως η σανίδα (Stožer, Vodopivec, Križančič Bombek, 2020). Στην ομόκεντρη μυϊκή σύσπαση το μήκος του μυός μειώνεται καθώς συσπάται για να προκαλέσει κίνηση (Εικόνα 23), όπως κατά την άρση ενός βάρους, με το μέγεθος του φορτίου και την ταχύτητα βράχυνσης του μυός να αποτελούν αντιστρόφως ανάλογα ποσά (όσο πιο βαρύ είναι ένα αντικείμενο, τόσο πιο αργά βραχύνονται οι συσπώμενες μυϊκές ίνες για να γίνει η ανύψωσή του) (Sherwood, 2016). Κατά την έκκεντρη μυϊκή σύσπαση οι μυϊκές ίνες επιμηκύνονται καθώς ο μυς συσπάται για να σταματήσει ή να επιβραδύνει μια κίνηση, όπως το κατέβασμα ενός αντικειμένου (Εικόνα 23). Στην περίπτωση αυτή, η συστολή των μυϊκών ινών αντιτίθεται στην διάτασή τους που προκαλείται από ένα εξωτερικό φορτίο, με το μέγεθος του φορτίου να είναι ανάλογο της ταχύτητας επιμήκυνσης του μυός (Sherwood, 2016). Κλασσικό παράδειγμα έκκεντρης άσκησης αποτελεί το τρέξιμο σε κατηφόρα, καθώς και η έκκεντρη συστολή των μυών σε ασκήσεις ενδυνάμωσης, όπως κατά την ελεγχόμενη καθοδική κίνηση ενός βάρους.



Εικόνα 23. Μορφές μυϊκής σύσπασης α) ισομετρική, β) ομόκεντρη, γ) έκκεντρη.

Πηγή: <https://myofascialpainsolutions.net/pain/what-causes-delayed-onset-muscle-soreness>

Παρότι ο μυϊκός τραυματισμός μπορεί να προκληθεί από όλες τις μορφές μυϊκής σύσπασης, ιδίως εάν το αθλούμενο άτομο εκτελεί νέες ή σε υψηλότερη ένταση/διάρκεια ασκήσεις, ενδείξεις υποστηρίζουν ότι ο EIMD οφείλεται κυρίως στην έκκεντρη μυϊκή δραστηριότητα (Proske & Morgan, 2001; Fatouros & Jamurtas, 2016). Σημειώνεται ότι αμέσως μετά την προπόνηση δεν υπάρχει μυϊκός πόνος, αντίθετα η δυσφορία εμφανίζεται αρκετές ώρες αργότερα και κορυφώνεται περίπου την δεύτερη ημέρα μετά την άσκηση (Proske & Morgan, 2001). Αυτός ο μυϊκός τραυματισμός προερχόμενος από αυξημένης έντασης ή παρατεταμένης διάρκειας έκκεντρης άσκησης αποτελεί τη βάση του μηχανισμού ανάπτυξης της μυϊκής μάζας (υπερτροφία) κατά την διαδικασία προσαρμογής, οπότε ο μυς καθίσταται λιγότερο ευάλωτος σε μία επόμενη περίοδο έκκεντρης προπόνησης (Fatouros & Jamurtas, 2016).

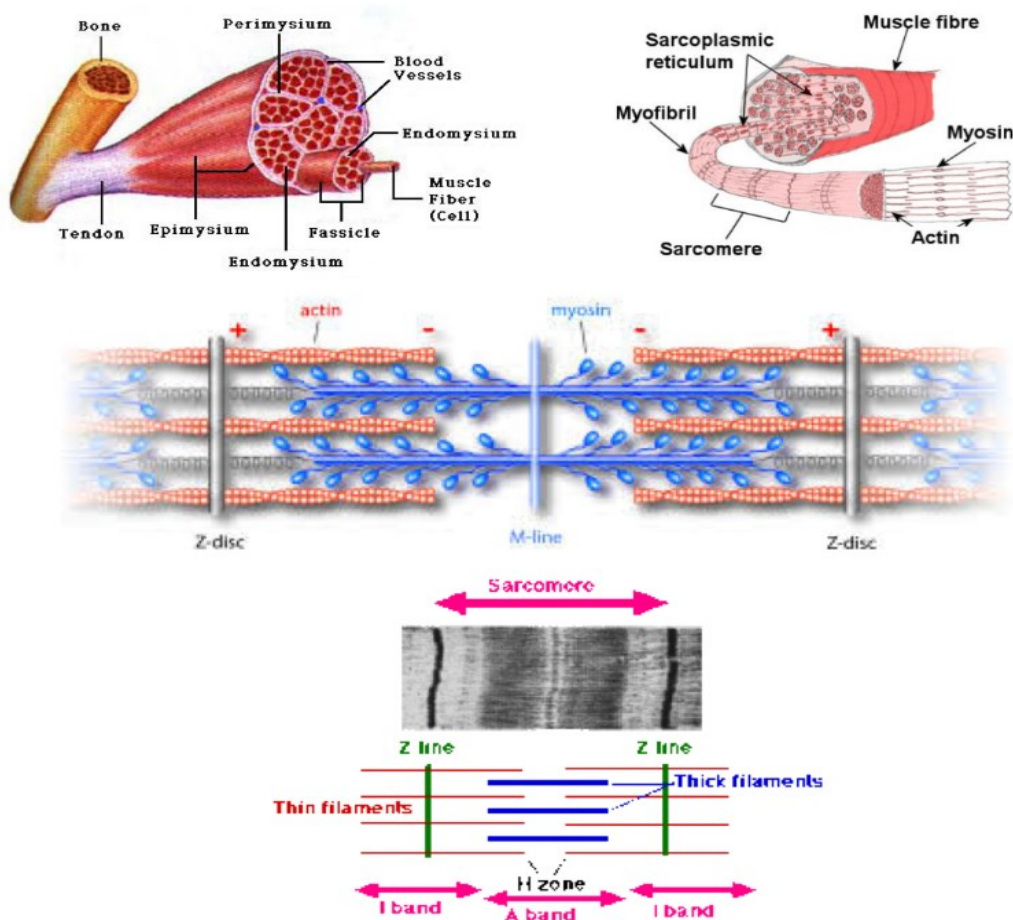
2.8.1 Αιτίες και παθογένεση μυϊκού τραυματισμού

Ο τραυματισμός των σκελετικών μυών συνοδεύεται από διάφορα μοριακά συμβάντα και χαρακτηρίζεται από έναν αριθμό δομικών και λειτουργικών αλλαγών σε επίπεδο οργανισμού. Η κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν την αιτιολογία και παθογένεια του EIMD είναι κρίσιμη τόσο για την πρόληψη των μυϊκών τραυματισμών μέσω τροποποίησης του πρωτοκόλλου άσκησης, όσο και για την αποτελεσματική αποκατάσταση των μυών σε κλινικό επίπεδο.

Υπερέκταση σαρκομερίων

Το αρχικό συμβάν στον EIMD είναι μηχανικής φύσης και σύμφωνα με τους Friden et al. (1983) αφορά διαταραχές στη δομή των σαρκομερίων. Για την πραγματοποίηση της μυϊκής σύσπασης, τα νημάτια ακτίνης και μυοσίνης ολισθαίνουν μεταξύ τους δημιουργώντας μια συνθήκη σύγκλισης ή απομάκρυνσης των γραμμών-Z των σαρκομερίων (Εικόνα 24) (Fridén, Sjöström, Ekblom, 1983). Η παραπάνω διαδικασία ολίσθησης των νηματίων ακτίνης και μυοσίνης, εξαρτάται από τις εγκάρσιες γέφυρες της μυοσίνης, όπου μέσω συνεχόμενων δράσεων συνδέονται και αποσυνδέονται από την ακτίνη (Proske & Allen, 2005). Η έναρξη της διαδικασίας στηρίζεται στο κεντρικό νευρικό

σύστημα, το οποίο μέσω της απελευθέρωσης ιόντων Ca^{2+} ενεργοποιεί την σύσπαση του σαρκομερίου και κατ' επέκταση την δράση των μυϊκών ινών. Επιπλέον, χαρακτηριστικό της έκκεντρης φάσης κατά την διάρκεια μιας κίνησης (κατηφορικό τρέξιμο σε διάδρομο ή έκταση του αγκώνα με χρήση αντιστάσεων) είναι η επιστράτευση μικρότερου αριθμού κινητικών μονάδων, για σύσπαση μυός ίδιας αντίστασης σε σχέση με τις άλλες δύο μορφές συστολής, οι οποίες θα δεχτούν και υψηλότερης έντασης μηχανική καταπόνηση. Ως συνέπεια των παραπάνω είναι η ενεργοποίηση μικρότερου αριθμού μυϊκών ινών και η απώλεια σύνδεσης των μυοϊνιδίων λόγω της έντονης επιμήκυνσης των σαρκομερίων στην προσπάθειά τους να αντιμετωπίσουν τις δυνάμεις που έχουν αναπτυχθεί (Proske & Allen, 2005).



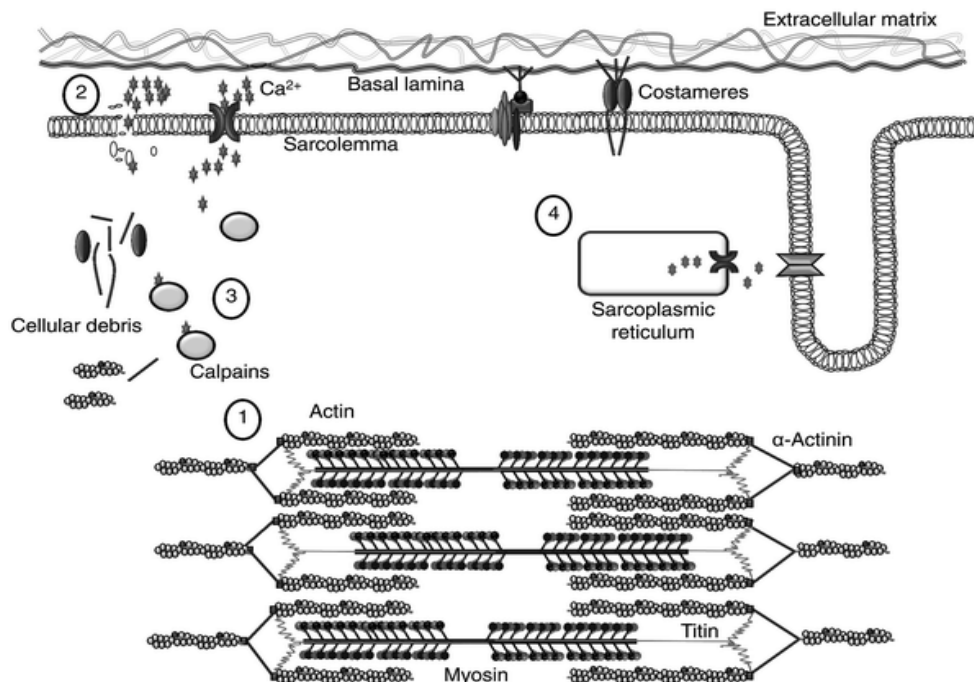
Εικόνα 24. Δομική βλάβη των σαρκομερίων στον ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό.

Πηγή: <https://conanfitness.com/doms-muscle-soreness-how-to-approach-it/>

Η προαναφερθείσα συνθήκη μπορεί να προκαλέσει διαταραχή των συστατικών του μυός και των γραμμών-Z, συνοδευόμενη από βλάβη του σαρκοπλασματικού δικτύου και διαταραχή του μηχανισμού διέγερσης συστολής (Friden et al., 1983).

Ομοιόσταση ασβεστίου και σύζευξη διέγερσης-συστολής

Η διαταραχή της σύζευξης διέγερσης-συστολής μετά από μυϊκή καταπόνηση οδηγεί στην ανεξέλεγκτη διαρροή Ca^{2+} από το σαρκοπλασματικό δίκτυο στο κυτταρόπλασμα (Fatouros & Jamurtas, 2016). Τα πρώτα πειράματα που απέδειξαν την αύξηση του ενδοκυτταρικού Ca^{2+} ως συνέπεια των έκκεντρων συσπάσεων πραγματοποιήθηκαν από τους Duan et al. (1990), όπου βρέθηκε αύξηση του μιτοχondριακού Ca^{2+} κατά τρεις φορές αμέσως μετά την άσκηση και κατά έξι φορές 48 ώρες αργότερα (Duan et al., 1990). Η αύξηση της συγκέντρωσης των ιόντων Ca^{2+} επάγει την ενεργοποίηση πρωτεολυτικών ενζύμων που προκαλούν την αποικοδόμηση των κατεστραμμένων μυϊκών ινών (Εικόνα 25). Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A_2 προάγει την αποικοδόμηση της κυτταρικής μεμβράνης των μυϊκών κυττάρων που έχουν υποστεί βλάβη, οδηγώντας στην απελευθέρωση ενδοκυτταρικών συστατικών (McKune, Semple, Peters-Futre, 2012). Η αύξηση των ιόντων Ca^{2+} ενεργοποιεί επίσης την πρωτεολυτική οδό καλπαΐνης, μιας ιστοειδικής πρωτεΐνης της περιοχής Z του σκελετικού μυός, γεγονός που υποστηρίζει τον εντοπισμό της βλάβης κυρίως στις γραμμές- Z (Goll, Thompson, Li, Wei, Cong, 2003; Clarkson & Sayers, 1999).

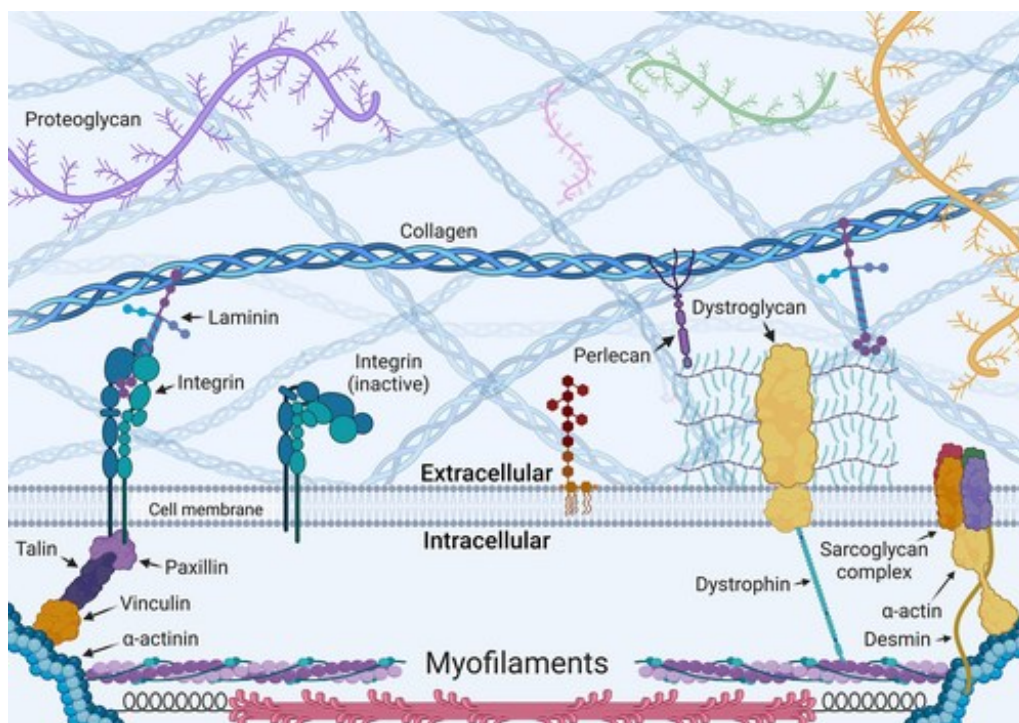


Εικόνα 25. Η υπερέκταση των σαρκομερίων με επακόλουθη βλάβη των μυϊκών ινιδίων συνοδεύεται από αυξημένη εισροή ιόντων Ca^{2+} , που ενεργοποιούν την πρωτεολυτική οδό καλπαΐνης και άλλων πρωτεασών.

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Initial-phase-of-exercise-induced-muscle-damage-Due-to-different-abilities-of-each_fig1_303951990

Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία

Ένας πρόσθετος παράγοντας που σχετίζεται με μυϊκό τραυματισμό μετά από άσκηση αφορά την διαταραχή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (Extracellular Matrix – ECM). Η ECM, και κυρίως ο μυϊκός συνδετικός ιστός, είναι κρίσιμη για την διατήρηση της δομής των ιστών, και χαρακτηρίζεται από μία σύνθετη οργάνωση πρωτεϊνών, αποτελούμενη από ένα δίκτυο κολλαγόνου που συνδέεται με πρωτεϊνικά σύμπλοκα της κυτταρικής μεμβράνης, όπως οι ιντεγκρίνες, η δυστρογλυκάνη και οι πρωτεογλυκάνες (Εικόνα 26) (Fatouros & Jamurtas, 2016). Μέσω αυτών, διασφαλίζεται η σύνδεση των μυϊκών ινών με την ECM, επιτρέποντας την διατήρηση της δομής των ιστών και τη μεταφορά δύναμης από το εσωτερικό των μυϊκών κυττάρων στον εξωκυττάριο χώρο (Stozer et al., 2020).



Εικόνα 26. Συστατικά της ECM και αλληλεπίδραση με ενδοκυττάρια δομές των μυϊκών κυττάρων.

Πηγή: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/brv.12916>

Η ακεραιότητα της ECM εξαρτάται από τη φυσική δραστηριότητα, με μελέτες να αναδεικνύουν ότι η μηχανική διαταραχή της λόγω EIMD οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου, συνοδευόμενη από αναδιαμόρφωση του συνδετικού ιστού (KJÆR, 2004). Επιπλέον, η μηχανική φόρτιση της ECM σχετίζεται με την ενεργοποίηση βιοχημικών μονοπατιών σε πολλούς τύπους κυττάρων εντός του μυϊκού ιστού, όπως αγγειακά, ανοσοκύτταρα, στρωματικά κύτταρα και ινοβλάστες. Ως εκ τούτου, επάγεται έκκριση μορίων που συμμετέχουν στην διαδικασία προσαρμογής του μυός, όπως για παράδειγμα μέσω της απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων από τους ινοβλάστες, και την επακόλουθη ενεργοποίηση δορυφορικών κυττάρων που προάγουν την αναγέννηση των μυϊκών κυττάρων (Fatouros & Jamurtas, 2016; Husmann, Soulet, Gautron, Martelly, Barritault, 1996).

Φλεγμονή

Η ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων και κατά συνέπεια η οργανωμένη αντίδραση του οργανισμού σε μικρόβια ή τραυματισμούς των ιστών χαρακτηρίζεται ως φλεγμονή (Malm, 2001). Βασικός στόχος αυτής της αντίδρασης είναι η φροντίδα της τραυματισμένης περιοχής, λόγω της διαταραγμένης ισορροπίας του μυϊκού κυττάρου (Malm, 2001). Πλήθος πειραματικών μελετών τόσο στους ανθρώπους όσο και σε ζωικά μοντέλα, υποστηρίζουν την ύπαρξη άμεσης συσχέτισης μεταξύ του EIMD και της φλεγμονώδους απόκρισης (Kharraz, Guerra, Mann, Serrano, Muñoz-Cánoves, 2013).

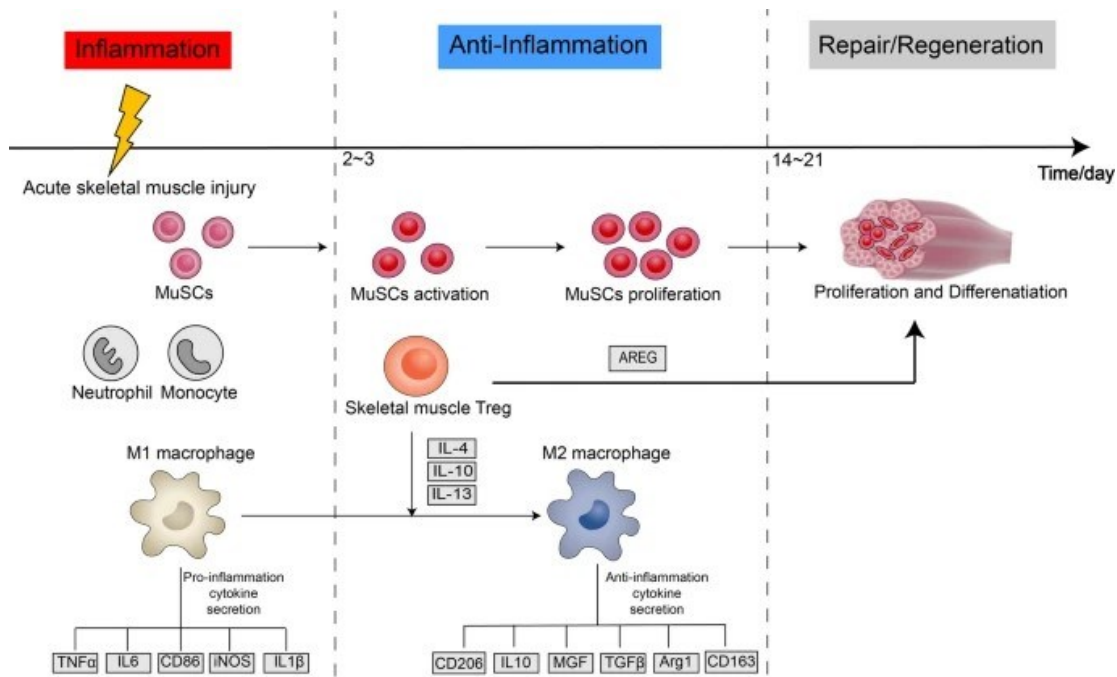
Μετά το πέρας της έντονης άσκησης και ως συνέπεια του EIMD προκαλείται οίδημα και αυξημένη αιματική ροή στην περιοχή μέσω της ισταμίνης, με σκοπό την προσέλευση προφλεγμονωδών κυττάρων (Kharraz et al., 2013). Κύτταρα όπως τα μόρια συγκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1) και κυτοκίνες όπως IL-6, συνεισφέρουν στην διαδικασία προσέλκυσης και προσκόλλησης των ανοσοκυττάρων στο ενδοθήλιο, ενισχύοντας την φλεγμονή (Tidball, 2005).

Η πρώτη φάση της φλεγμονώδους απόκρισης περιλαμβάνει μια παροδική αύξηση των ουδετερόφιλων, κυρίως κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά τον μυϊκό τραυματισμό (Εικόνα 27) (Peake, Nosaka, Suzuki, 2005). Τα ουδετερόφιλα καθαρίζουν τα φθαρμένα κύτταρα μέσω φαγοκυττάρωσης, απελευθερώνοντας ταυτόχρονα πρωτεάσες για την υποβάθμιση των κυτταρικών υπολειμμάτων (Tidball, 2017). Παράλληλα, λαμβάνει χώρα η τοπική παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-1β και ο TNF-α, που ενισχύουν την προσέλκυση και άλλων ανοσοκυττάρων στην τραυματισμένη περιοχή, και προάγουν την πρωτεολυτική αποδόμηση των νεκρών κυττάρων (Tidball, 2005).

Μετά την δράση των ουδετερόφιλων, ο κυρίαρχος τύπος ανοσοκυττάρων που κινητοποιούνται στον μυϊκό ιστό λόγω τραυματισμού που προκαλείται από άσκηση είναι τα μακροφάγα (Εικόνα 27) (Chazaud, 2015), τα οποία παραμένουν στον τραυματισμένο μυ έως και 14 ημέρες. Τα μακροφάγα συνεχίζουν την διαδικασία της φαγοκυττάρωσης καθαρίζοντας τον μυϊκό ιστό και απελευθερώνοντας με την σειρά τους κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη-4 (IL-4) και η ιντερλευκίνη-13 (IL-13) (Fatouros & Jamurtas, 2016), μεταβάλλοντας τον φαινότυπο δράσης μέσω αντιφλεγμονωδούς μορφής. Αυτή η αλλαγή

προστατεύει τον ιστό από μια ακαθόριστη διαδικασία καθαρισμού, προστατεύοντας τα υγιή κύτταρα (Tidball, 2017).

Η σηματοδότηση τερματισμού της φλεγμονής ξεκινά με την παραγωγή αντιφλεγμονωδών ενζύμων όπως ιντερλευκίνη-1ra (IL-1ra) και η ιντερλευκίνη-10 (IL-10), που παράγονται από τα κύτταρα ανοσίας και έχουν σκοπό την αναστολή λειτουργίας φλεγμονωδών παραγόντων όπως ο TNF-a (Park et al., 2011). Η δράση των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών αναπτύσσεται και μέσω της ικανότητάς τους να ενεργοποιούν πρωτεΐνες νέκρωσης (Bcl-2 Associated X protein – BAX), που μειώνουν τον όγκο των κυττάρων, συμβάλλοντας έτσι στην απομάκρυνση του κατεστραμμένου ιστού από τα μακροφάγα (Phaneuf & Leeuwenburgh, 2001).



Εικόνα 27. Στάδια εξέλιξης της φλεγμονής και αναγέννηση του τραυματισμένου μύος.

Πηγή: <https://www.nature.com/articles/s41419-022-05142-8>

Ο διπλός ρόλος των μακροφάγων εντοπίζεται στην έκκριση αυξητικών παραγόντων, όπως ο αυξητικός ινσουλινομιμητικός παράγοντας (IGF-1), που ενισχύουν την διαδικασία επούλωσης του τραυματισμένου ιστού κατά την φάση μείωσης της φλεγμονής (Chazaud et al., 2009). Αυτοί οι αυξητικοί παράγοντες, προσελκύουν στην τραυματισμένη περιοχή

τα δορυφόρα κύτταρα (SC), τα οποία ρυθμίζουν την επούλωση των ιστών, ενώ η μετεγγραφή τους σε μυοβλάστες οδηγεί στην δημιουργία μυοσωληνάρων, προκειμένου να ξεκινήσει η ανάπτυξη του μυός (Chazaud et al., 2009). Η παραπάνω διαδικασία ξεκινά 24 ώρες μετά την εμφάνιση του EIMD και μπορεί να διαρκέσει ημέρες (Järvinen, Järvinen, Kääriäinen, Kalimo, Järvinen, 2005), ενώ παράλληλα ενεργοποιούνται ένζυμα όπως οι κυκλοοξυγενάσες 1 και 2 (COX-1, COX-2) που εμπλέκονται στον περιορισμό της αίσθησης του πόνου (Paulsen et al., 2010).

Σημειώνεται ότι η εκτίμηση της φλεγμονής πραγματοποιείται μέσω της συγκέντρωσης των κυττάρων ανοσίας, άλλα και των επιπέδων έκφρασης των κυτοκινών, των μορίων συγκόλλησης και των πρωτεϊνών οξείας φάσης (C reactive protein – CRP) (Fatouros & Jamurtas, 2016). Χαρακτηριστική είναι η διάρκεια δράσης αυτών των παραγόντων, καθώς έχει παρατηρηθεί πως εμφανίζονται σε αυξημένη συγκέντρωση για διάστημα περίπου 72 ωρών, ενώ αυτό το χρονικό διάστημα είναι εξαρτώμενο από την ένταση της άσκησης και κατ' επέκταση από τον EIMD που αυτή προκαλεί (Michailidis et al., 2013; Peake et al., 2005).

2.9 Ασκησιογενής μυϊκός τραυματισμός και οξειδωτικό στρες

Η σωματική άσκηση προκαλεί πληθώρα βιοχημικών αποκρίσεων στο ανθρώπινο σώμα, και αποτελεί πρόκληση για την ομοιόσταση ολόκληρου του οργανισμού. Το 1978 έγινε η πρώτη αναφορά συσχέτισης του οξειδωτικού στρες με την παρατεταμένη φυσική δραστηριότητα, όπως διαπιστώθηκε από την αύξηση δεικτών οξειδωτικής βλάβης, τόσο στους σκελετικούς μύες όσο και στο αίμα (Dillard, Litov, Savin, Dumelin, Tappel, 1978; Powers et al., 2020). Λίγα χρόνια αργότερα, πολυάριθμες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η άσκηση συνδέεται άμεσα με τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών, ενώ ακολούθως αποδείχθηκε ότι η συστολή των μυών αποτελεί την κύρια πηγή παραγωγής ROS (Davies, Quintanilha, Brooks, Packer, 1982).

Τα επίπεδα αύξησης των ROS εξαρτώνται από τον τύπο και την ένταση της άσκησης, και ενώ ήπιες αυξήσεις λειτουργούν θετικά στην αναγέννηση των μυών μέσω μεταγωγής σήματος, η υπερβολική παραγωγή ROS προκαλεί ανισορροπία στην οξειδοαναγωγική

ομοιόσταση του οργανισμού, με επακόλουθη οξειδωτική βλάβη (Wang, Wang, Liu, Zhang, 2021).

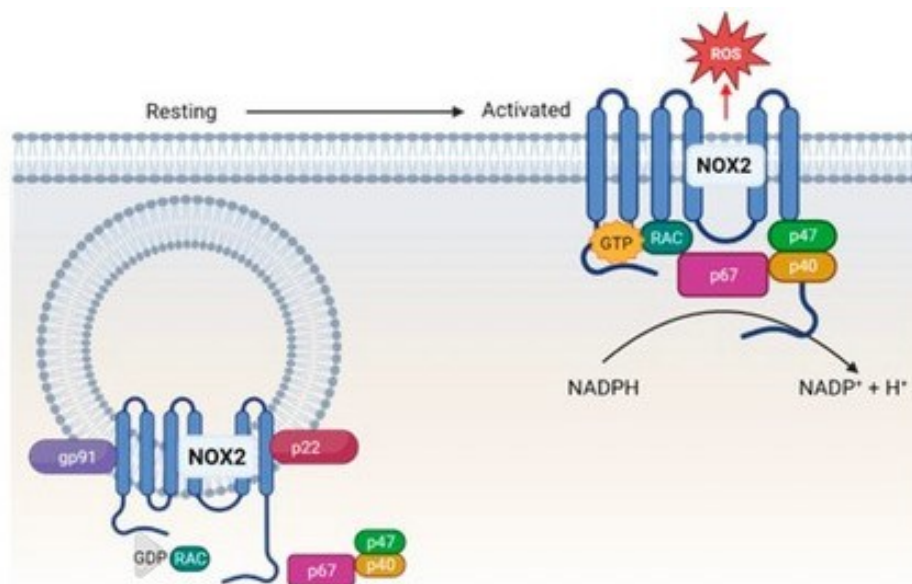
2.9.1 Ενδοκυττάριας πηγές ελεύθερων ριζών κατά τον ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό

Η παραγωγή ελεύθερων ριζών κατά τη διάρκεια των μυϊκών συσπάσεων εντοπίζεται σε διάφορες υποκυτταρικές θέσεις, βασικότερη εκ των οποίων τα μιτοχόνδρια. Η αυξημένη παραγωγή ROS από την ETC κατά την άσκηση οφείλεται στην υψηλή κατανάλωση οξυγόνου, ενώ εκτιμάται αύξηση του σχηματισμού H_2O_2 έως και 100 φορές κατά την διάρκεια έντονης συσταλτικής δραστηριότητας, σε σχέση με την κατάσταση ηρεμίας (Powers, Duarte, Kavazis, Talbert, 2010).

Επιπλέον, δεδομένα ερευνών υποστηρίζουν ότι η παραγωγή ελεύθερων ριζών στους σκελετικούς μύες οφείλεται σε ποσοτικές μεταβολές ενδοκυτταρικών ενζύμων που εμπλέκονται στην παραγωγή ROS, ως συνέπεια της αυξημένης φυσικής δραστηριότητας (Wang et al., 2021).

NADPH οξειδάση

Η NADPH οξειδάση (NOX), αποτελεί ένα ενζυμικό σύμπλεγμα που μεταφέρει ηλεκτρόνια από το NADPH στο οξυγόνο, σχηματίζοντας O_2^- . Υπάρχουν πολλές ισομορφές NADPH οξειδασών, εκ των οποίων οι NOX2 και NOX4 εκφράζονται στον σκελετικό μυ. Ανεξάρτητα από το αν ο μυς είναι σε κατάσταση ηρεμίας ή συστολής, τα ένζυμα των NADPH οξειδασών είναι ικανά να παράγουν περισσότερα O_2^- στις μυϊκές ίνες σε σχέση με την ETC (Sakellariou et al., 2013). Συγκεκριμένα, η ισομορφή NOX4 ρυθμίζει τον βασικό ρυθμό παραγωγής ROS στα μυϊκά κύτταρα. Αντίθετα, η NOX2 ενεργοποιείται από τη μυϊκή συστολή, υποδηλώνοντας ότι αποτελεί τον βασικό μηχανισμό αύξησης των ελεύθερων ριζών στις μυϊκές ίνες κατά την άσκηση (Εικόνα 28, Εικόνα 29) (Bouviere et al., 2021).



Εικόνα 28. Η ενεργοποίηση της NOX2 οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ROS.

Πηγή: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/5/1388>

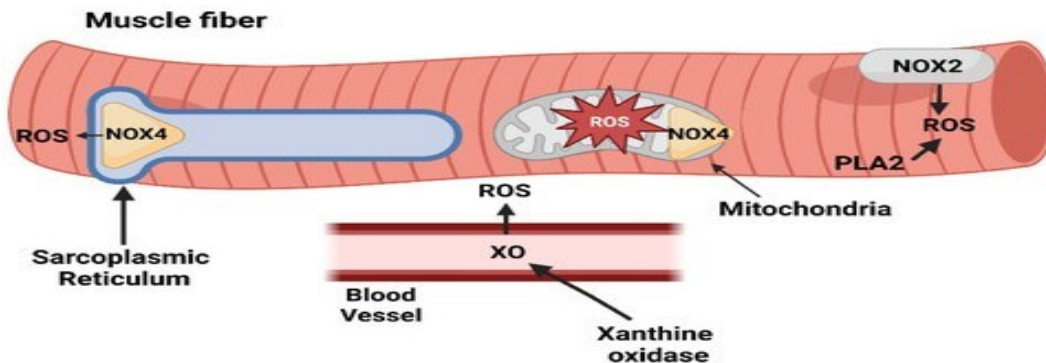
Οξειδάση της ξανθίνης

Η οξειδάση της ξανθίνης (XO) είναι ένα ένζυμο που επίσης εμφανίζεται σε αυξημένα επίπεδα στους σκελετικούς μύες, ιδίως μετά από έντονη έκκεντρη άσκηση (Hellsten, Frandsen, Orthenblad, Sjødin, Richter, 1997). Η δράση της σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή O_2^- , ως απόκριση στη συσταλτική κίνηση του μυ (Ward, Prosser, Lederer, 2014), οδηγώντας σε οξειδωτική βλάβη στις μυϊκές ίνες (Εικόνα 29). Το γεγονός αυτό καθιστά την XO σημαντικό δείκτη μυϊκής βλάβης και φλεγμονής που οφείλεται σε EIMD.

Φωσφολιπάση A₂

Οι φωσφολιπάσες A₂ (PLA₂) είναι μια οικογένεια πρωτεϊνών που διασπούν τα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών, παράγοντας αραχιδονικό οξύ, το οποίο αποτελεί υπόστρωμα ορισμένων ενζύμων (π.χ. λιποξυγενάσες) για την σύνθεση ROS (Zuo, Christofi, Wright, Bao, Clanton, 2004). Όπως αναφέρθηκε, η αυξημένη συγκέντρωση ιόντων Ca^{2+} λόγω μυϊκού τραυματισμού, οδηγεί σε υπερενεργοποίηση της

PLA₂, η οποία προάγει την παραγωγή ROS στα μιτοχόνδρια και στο κυτταρόπλασμα (Εικόνα 29). Επιπλέον, η ενεργοποιημένη PLA₂ συμβάλλει έμμεσα στην περαιτέρω παραγωγή οξειδωτικών, διεγείροντας ένζυμα όπως οι NADPH οξειδάσες (Zhao, Bey, Wientjes, Cathcart, 2002; Powers et al., 2020).



Εικόνα 29: Σύνοψη των ενδοκυττάρων πηγών παραγωγής ROS στον σκελετικό μυ μετά από EIMD.

Πηγή: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/1/39>

2.9.2 Εξωκυττάρια πηγές ελεύθερων ριζών κατά τον ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό

Εκτός από τις ενδοκυττάρια πηγές, μεγάλο μέρος της αυξημένης παραγωγής ελεύθερων ριζών μετά από έντονη μυϊκή δραστηριότητα οφείλεται στην φλεγμονώδη απόκριση που συνοδεύει τον EIMD.

Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων στην τραυματισμένη περιοχή με σκοπό την φαγοκυττάρωση των νεκρών κυτταρικών υπολειμμάτων, σε συνδυασμό με την αυξημένη παραγωγή κυτοκινών, οδηγεί σε ενισχυμένη παραγωγή ROS και RNS (Fatouros & Jamurtas, 2016). Το γεγονός αυτό οφείλεται στην περιορισμένη ικανότητα των ουδετερόφιλων να στοχεύουν αποκλειστικά νεκρά κύτταρα, οπότε κατά την δράση τους στην τραυματισμένη περιοχή προκαλούν βλάβη και σε υγιείς ιστούς, απελευθερώνοντας κυτταροτοξικά μόρια (Kingsley et al., 2005). Τα κυριότερα είδη δραστικών μορφών που

παράγονται από τα ουδετερόφιλα κατά την φλεγμονώδη απόκριση είναι η $\text{OH}^\bullet$, το H_2O_2 και το O_2^- , τα οποία μεταβάλλουν την οξειδοαναγωγική κατάσταση του μυός συμβάλλοντας στο οξειδωτικό στρες (Peake & Suzuki, 2004).

Επιπλέον, τα μακροφάγα προκαλούν αύξηση της παραγωγής RNS, όπως το ONOO^- , μέσω επαγωγής της έκφρασης της NOS, ενισχύοντας περαιτέρω το οξειδωτικό στρες κατά τον EIMD.

2.9.3 Επιδράσεις ελεύθερων ριζών στον μυϊκό ιστό

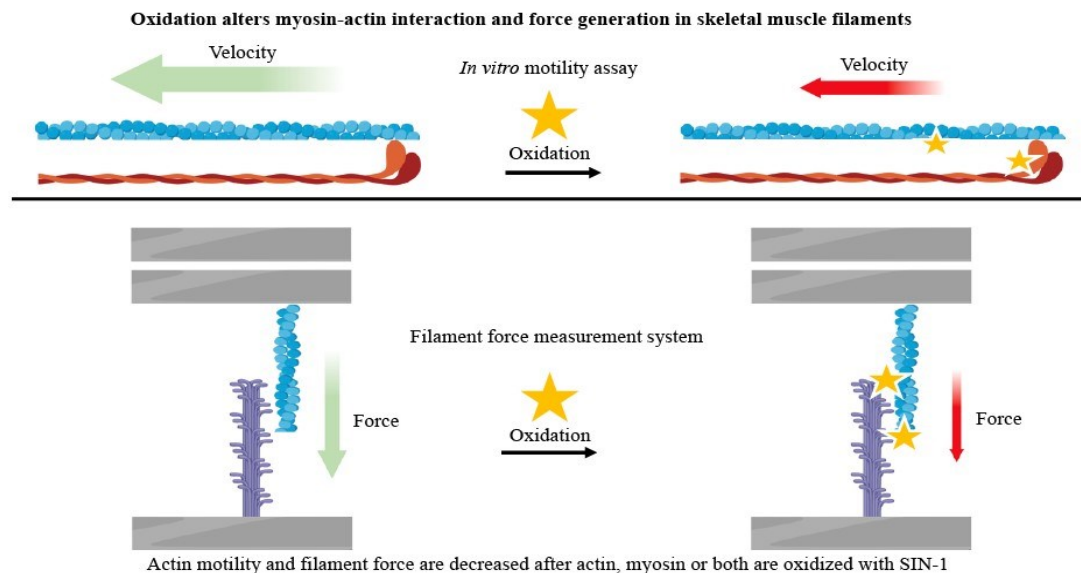
Η φυσική άσκηση και ειδικότερα η συστολή των μυών συμβάλλει στην αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών από διάφορες ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια πηγές. Πολυάριθμες έρευνες υποστηρίζουν ότι τόσο οι ROS όσο και οι RNS τροποποιούν πολλαπλές βιοχημικές οδούς στον μυ, ρυθμίζοντας διεργασίες όπως η κυτταρική σηματοδότηση, η ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων και η μυϊκή προσαρμογή, κυρίως στο πλαίσιο συστηματικής έκθεσης σε ασκησιογενές ερέθισμα (Bouviere et al., 2021, Wang et al., 2021). Ωστόσο η υπερβολική παραγωγή ελεύθερων ριζών λόγω έντονης άσκησης και οξείας μυϊκής καταπόνησης έχει βλαπτικές επιπτώσεις για τα κύτταρα, προκαλώντας βλάβη στα βιομόρια και ενισχύοντας τελικά τον EIMD.

Επιδείνωση της λειτουργίας του σκελετικού μυός

Η αύξηση των ROS που προκαλείται από την άσκηση επηρεάζει την παραγωγή δύναμης και συμβάλλει στην μυϊκή κόπωση. Η παραγωγή δύναμης από τους σκελετικούς μύες εξαρτάται από τους μηχανισμούς συστολής τους, συμπεριλαμβανομένης της ενεργειακής κατάστασης του μυϊκού κυττάρου, της ομοιόστασης του Ca^{2+} και της δομής και λειτουργίας των μυοϊνιδίων. Η υπερβολική παραγωγή ελεύθερων ριζών προκαλεί μείωση της παραγωγής δύναμης από τα μυϊκά κύτταρα τόσο μέσω ρύθμισης της απελευθέρωσης ιόντων Ca^{2+} από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, όσο και μέσω οξειδοαναγωγικών τροποποιήσεων των μυϊκών ινών (Powers & Jackson, 2008; Wang et al., 2021).

Η οξειδοαναγωγική επίδραση στη λειτουργία του σαρκοπλασματικού δικτύου επιβεβαιώνεται από πληθώρα ερευνών, που αποκαλύπτουν ότι οι υπομονάδες των καναλιών απελευθέρωσης Ca^{2+} του υποδοχέα ρυανοδίνης (RyR) στο σαρκοπλασματικό δίκτυο είναι ευαίσθητες στην οξειδοαναγωγική τροποποίηση (Anzai, Ogawa, Ozawa, Yamamoto, 2000). Έτσι, η αύξηση των επιπέδων των ROS που συνοδεύει τον μυϊκό τραυματισμό επιτείνει την ενεργοποίηση των καναλιών Ca^{2+} , με αποτέλεσμα παρατεταμένη διαρροή ιόντων Ca^{2+} από το σαρκοπλασματικό δίκτυο (Powers & Jackson, 2008). Το γεγονός αυτό επιδεινώνει την μυϊκή κόπωση και το αίσθημα πόνου, επιβαρύνοντας περαιτέρω τη βλάβη που έχει προκληθεί από την μηχανική καταπόνηση.

Επιπλέον ευρήματα υποστηρίζουν την ικανότητα των ROS να μεταβάλλουν την δομή και την λειτουργία των μυϊκών ινών μέσω διαφόρων μηχανισμών. Σύμφωνα με τους Reid et al., οι μηχανισμοί αυτοί συνδέονται κατά κύριο λόγο με την μεταβολή της ευαισθησίας των μυϊκών νηματίων στο Ca^{2+} , η οποία οφείλεται στην αύξηση των ROS (Smith & Reid, 2006). Συγκεκριμένα, υψηλές συγκεντρώσεις ελεύθερων ριζών δύναται να μειώσουν την ευαισθησία των μυϊκών ινών στο Ca^{2+} και να προκαλέσουν τροποποιήσεις στην κινητική λειτουργία της εγκάρσιας γέφυρας (Andrade, Reid, Westerblad, 2001). Επιπλέον, η έκθεση σε υψηλά επίπεδα ROS επηρεάζει άμεσα την λειτουργία των μυϊκών κυττάρων μέσω της οξείδωσης πρωτεϊνών που ρυθμίζουν την συστολή των μυών και την παραγωγή δύναμης. Ενδεικτικό παράδειγμα αποτελεί η οξείδωση των πρωτεϊνών της βαριάς αλυσίδας της μυοσίνης, γεγονός που οδηγεί σε δυσλειτουργία της γέφυρας ακτίνης-μυοσίνης, με αποτέλεσμα εξασθένηση της μυϊκής δύναμης (Εικόνα 30) (Powers & Jackson, 2008).



Εικόνα 30: Η οξείδωση διαταράσσει την αλληλεπίδραση μυοσίνης-ακτίνης με αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή δύναμης.

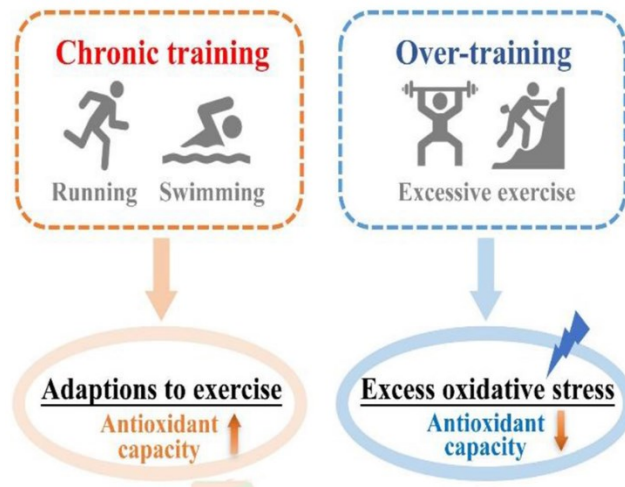
Πηγή: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpcell.00427.2021>

Τέλος, έχει παρατηρηθεί ότι η υπερπαραγωγή ROS λόγω παρατεταμένης άσκησης τροποποιεί την δραστηριότητα της αντλίας Na^+/K^+ , οδηγώντας σε απώλεια ιόντων K^+ , με παράλληλη αύξηση των ενδοκυτταρικών συγκεντρώσεων Na^+ . Το γεγονός αυτό μειώνει την διεγερσιμότητα της μεμβράνης, με επακόλουθο την μείωση της παραγωγής δύναμης και την επιδείνωση της μυϊκής κόπωσης (Mckenna et al., 2006; Powers et al., 2020).

Προσαρμογή του σκελετικού μυός

Οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται από την συσταλτική δραστηριότητα των σκελετικών μυών επιδρούν άμεσα σε διάφορα μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης, διεγείροντας παράλληλα ορισμένες οδούς γονιδιακής έκφρασης. Οι βιοχημικές αποκρίσεις που λαμβάνουν χώρα με μεσολάβηση των ROS σχετίζονται με την αύξηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, την τροποποίηση της ανοσολογικής λειτουργίας, την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων και ορμονών και την επαγωγή της έκφρασης

ενδογενών αντιοξειδωτικών ενζύμων. Οι παραπάνω μηχανισμοί αποτελούν απόρροια σταδιακής προσαρμογής, στο πλαίσιο συστηματικής άσκησης, όπου ο ανθρώπινος οργανισμός προσαρμόζεται στο επαναλαμβανόμενο ασκησιογενές ερέθισμα και στο αυξανόμενο οξειδωτικό στρες (Εικόνα 31).



Εικόνα 31: Οξειδωτικό στρες και προσαρμογή αντιοξειδωτικής ικανότητας με βάση τα επίπεδα της άσκησης.

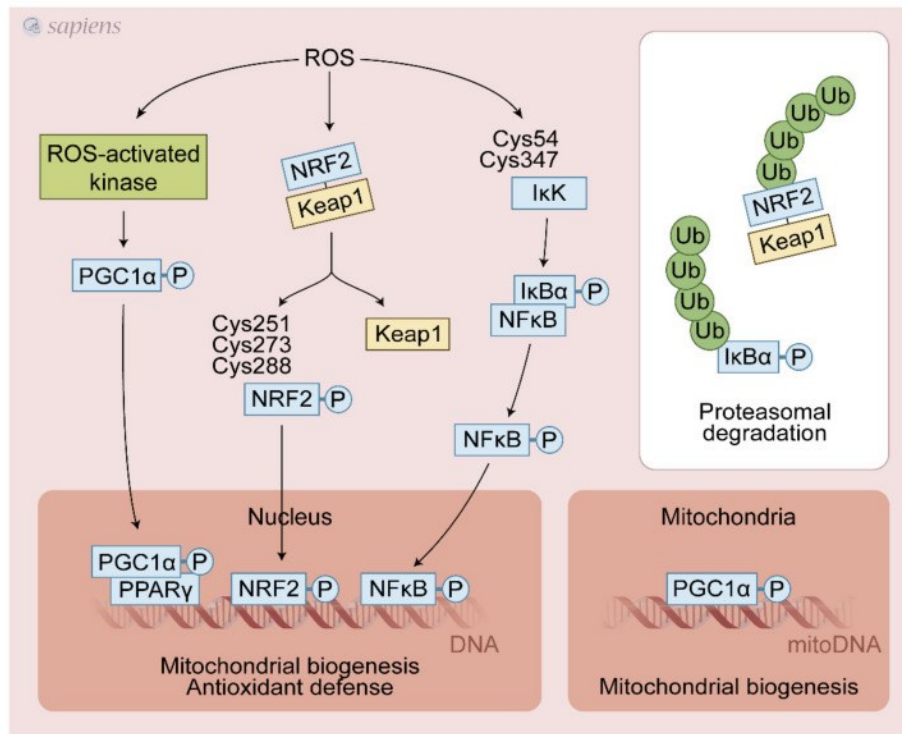
Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Oxidative-stress-in-exercise-mediated-cardiac-effect-Chronic-and-moderate-exercise_fig2_362460899

Στο πλαίσιο αυτό, πειραματικά στοιχεία υποστηρίζουν ότι η παραγωγή ελεύθερων ριζών που προκαλείται από την μυϊκή συστολή σταδιακά συμβάλλει στην υπερτροφία των μυών μετά από ασκήσεις αντίστασης. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω μεταγωγής σήματος, καθώς τα αυξημένα επίπεδα των ROS ενεργοποιούν τον μηχανιστικό στόχο της ραπαμκίνης (mTOR), ο οποίος διεγείρει την πρωτεϊνσύνθεση και ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη (Powers et al., 2020).

Μία από τις κυριότερες επιδράσεις της παραγωγής των ROS που προκαλείται από την συστηματική άσκηση, αφορά την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κΒ (NF-κΒ), του συνενεργοποιητή 1α (PGC-1α) του υποδοχέα που ενεργοποιείται από τον

πολλαπλασιαστή των υπεροξυσωμάτων στις ίνες του σκελετικού μυός, και του πυρηνικού παράγοντα που σχετίζεται με το ερυθροειδές 2 (Nrf2) (Εικόνα 32).

Τόσο ο NF-κB όσο και ο PGC-1α ασκούν κρίσιμο ρόλο στην διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης των μυών, επάγοντας την έκφραση αντιοξειδωτικών ενζύμων και άλλων κυτταροπροστατευτικών πρωτεϊνών, ρυθμίζοντας την μιτοχονδριακή βιογένεση και την αγγειογένεση (Bouviere et al., 2021).



Εικόνα 32: Η αυξημένη παραγωγή ROS ενεργοποιεί ευαίσθητους στην οξειδοαναγωγή παράγοντες που ρυθμίζουν την μιτοχονδριακή βιογένεση και την αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού ως απόκριση στην άσκηση.

Πηγή: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8066165/>

Συγκεκριμένα, ο ευαίσθητος στην οξειδοαναγωγή μεταγραφικός παράγοντας NF-κB, αφού ενεργοποιηθεί ως απόκριση στα αυξημένα επίπεδα των ROS, εισέρχεται στον πυρήνα και επάγει την έκφραση γονιδίων μέσω πρόσδεσης στο στοιχείο αντιοξειδωτικής απόκρισης (ARE). Έτσι, ενισχύεται η έκφραση αντιοξειδωτικών ενζύμων του ενδογενούς

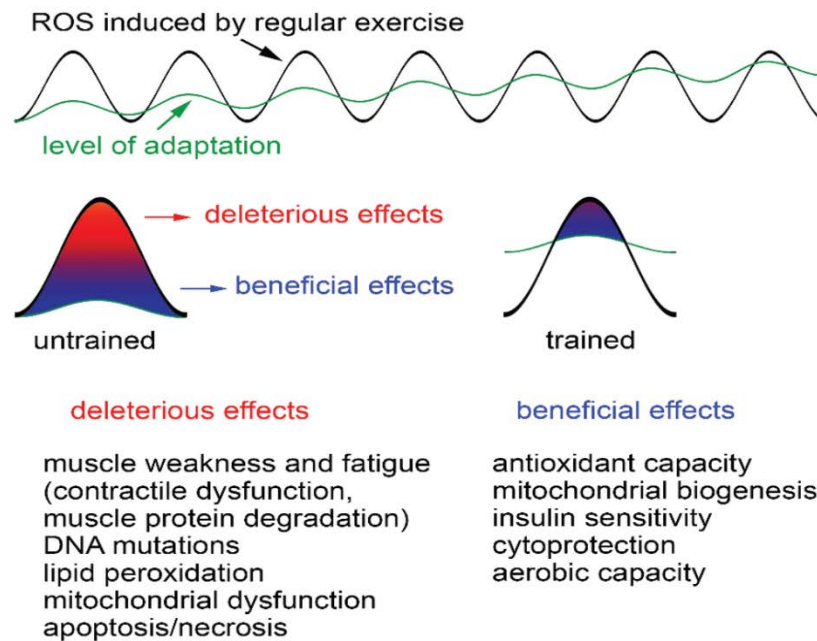
αντιοξειδωτικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της SOD, GPx, αλλά και της γλουταθειόνης, συμβάλλοντας στην μείωση της οξειδωτικής βλάβης που προκαλείται από επαναλαμβανόμενη άσκηση (Steinbavker & Eckl, 2015).

Ομοίως, ο PGC-1α συνιστά βασικό παράγοντα στην μυϊκή προσαρμογή μετά από άσκηση, διεγείροντας τόσο τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς άμυνας του κυττάρου, όσο και την βιογένεση των μυϊκών μιτοχονδρίων (Εικόνα 32) (Bouviere et al., 2021).

Τέλος, η αυξημένη συγκέντρωση των ROS αναστέλλει την αποικοδόμηση του Nrf2 από το σύστημα ουβικουτίνης-πρωτεασώματος, διατηρώντας την σηματοδοτική δράση του (Εικόνα 32). Ο Nrf αποτελεί σημαντικό μόριο που συμμετέχει στην επαγωγή αρκετών συστατικών του ενδογενούς αντιοξειδωτικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των ενζύμων του κύκλου της γλουταθειόνης (Mendoza et al., 2019).

Συνοψίζοντας, οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται κατά την άσκηση εμπλέκονται τόσο στην εξέλιξη του μυϊκού τραυματισμού, όσο και στην διαδικασία προσαρμογής του μυός, ανάλογα με την ένταση και την συχνότητα του ασκησιογενούς ερεθίσματος (Εικόνα 33). Έτσι, σε οξεία ή υπερβολική παραγωγή ROS, όπως συχνά συμβαίνει σε μεμονωμένα συμβάντα EIMD, το οξειδωτικό στρες που προκύπτει υπερβαίνει την αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού, οδηγώντας σε καταστροφή βιομορίων και επιδείνωση της μυϊκής βλάβης.

Αντίθετα, σε χρόνια και επαναλαμβανόμενη έκθεση, λόγω συστηματικής άσκησης, τα ROS επάγουν την ενεργοποίηση οδών σηματοδότησης που ενισχύουν την κυτταρική ανάπτυξη και την ενδογενή αντιοξειδωτική ικανότητα, με αποτέλεσμα βελτιωμένη προσαρμογή και αποκατάσταση του τραυματισμένου μυ μετά την άσκηση. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει τον διττό ρόλο των ελεύθερων ριζών και υπογραμμίζει την σημασία διατήρησης της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας μέσω ενίσχυσης των αντιοξειδωτικών μηχανισμών, προκειμένου ο οργανισμός να προσαρμόζεται στις φυσιολογικές προκλήσεις.



Εικόνα 33: Οι επιβλαβείς και οι βλαπτικές επιδράσεις των ROS που προκαλούνται από την άσκηση εξαρτώνται από την συγκέντρωσή τους, την διάρκεια του ασκησιογενούς ερεθίσματος και το επίπεδο μυϊκής προσαρμογής του ατόμου.

Πηγή: <https://www.mdpi.com/2218-273X/5/2/356>

2.9.4 Ασκησιογενής μυϊκός τραυματισμός και ένζυμα του κύκλου της γλουταθειόνης

Ένα από τα σημαντικότερα ενδογενή αντιοξειδωτικά συστήματα περιλαμβάνει τα ένζυμα του κύκλου της γλουταθειόνης, δηλαδή την GPx και την GR, με κρίσιμο ρόλο στην εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών, ισοσταθμίζοντας τις βλαπτικές επιδράσεις του οξειδωτικού στρες.

Η οξεία επίδραση μιας μεμονωμένης συνεδρίας άσκησης δύναται να μεταβάλλει την συγκέντρωση ή δραστηριότητα των ενζύμων του κύκλου της γλουταθειόνης, ως πρώιμη αντίδραση στην υπερπαραγωγή των ROS που συνοδεύει τον EIMD. Η μείωση της δραστηριότητας των ενζύμων αυτών συνδέεται με μείωση της GSH και παράλληλη αύξηση της GSSG, οδηγώντας σε χαμηλή αναλογία GSH/GSSG, ενδεικτική της ύπαρξης οξειδωτικού στρες (Powers & Jackson, 2008).

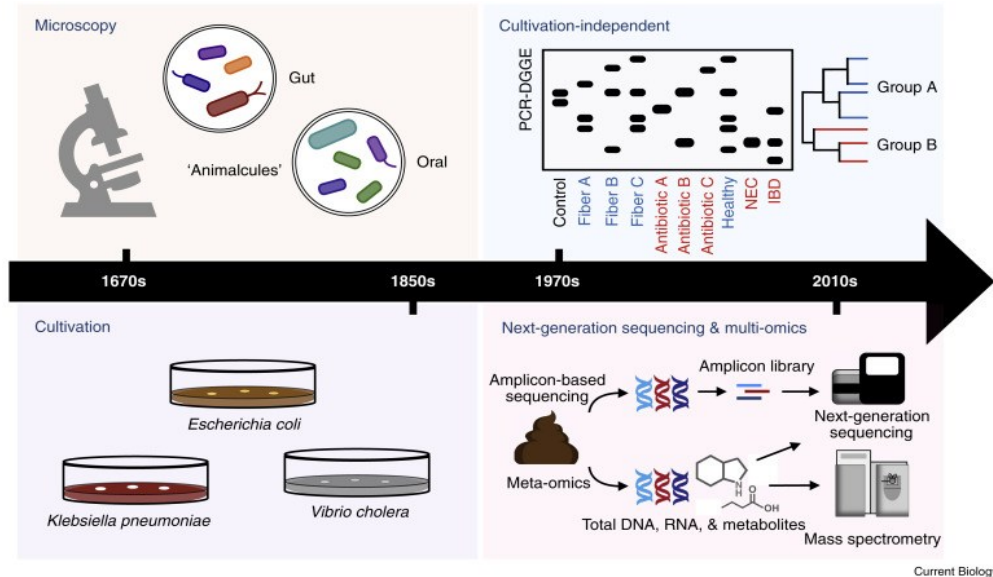
Για παράδειγμα, από ερευνητικές προσπάθειες που εξέτασαν την επίδραση της έκκεντρης άσκησης σε δείκτες οξειδωτικού στρες στο αίμα νεαρών αντρών, έως και 72 ώρες μετά την προπόνηση, διαπιστώθηκε μείωση του λόγου GSH/GSSG λόγω του έκκεντρου ερεθίσματος, υποδεικνύοντας μειωμένη δράση των ενζύμων του κύκλου της γλουταθειόνης και γενικότερα της αντιοξειδωτικής ικανότητας των συμμετεχόντων (Paschalis et al., 2007). Παρόμοια αποτελέσματα λήφθηκαν και από μια πρόσφατη μελέτη που περιλάμβανε τόσο άντρες όσο και γυναίκες, όπου βρέθηκε μειωμένη η συγκέντρωση της GSH για 48 ώρες μετά από προπόνηση που περιλάμβανε πέντε σετ των δεκαπέντε έκκεντρων επαναλήψεων στους εκτείνοντες του γόνατος (Nikolaidis, 2017).

Η ενίσχυση της δραστηριότητας των ενζύμων του κύκλου της γλουταθειόνης συνδέεται με την αποτελεσματική αναγέννηση της GSH, συμβάλλοντας στην αποκατάσταση του EIMD, ενώ η αύξηση του λόγου GSH/GSSG υποδεικνύει την προσαρμοστική ικανότητα του αντιοξειδωτικού συστήματος των σκελετικών μυών.

2.10 Εντερικό Μικροβίωμα

Η πρώτη επιστημονική εξέταση του εντερικού μικροβιώματος στα τέλη του 17^{ου} αιώνα, συνδέεται με την ανακάλυψη του μικροσκοπίου, όταν ο Antonie Van Leeuwenhook, σε δείγματα κοπράνων διαπίστωσε την παρουσία μικροοργανισμών, τους οποίους ο ίδιος ονόμασε «ζωύφια». Ορόσημο αποτελεί η εργασία του γιατρού Theodor Escherich (1885) στα τέλη του 19^{ου} αιώνα, στον οποίο και αποδίδεται η ανακάλυψη του εντεροβακτηρίου *Escherichia coli*. Ο Escherich, αναγνωρίζοντας την σημασία της εντερικής μικροχλωρίδας τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές διεργασίες του πεπτικού συστήματος, περιέγραψε λεπτομερώς την βακτηριακή σύνθεση του εντερικού σωλήνα βρεφών, θέτοντας τις βάσεις για την κατανόηση του εντερικού μικροβιώματος (Escherich, 1885; Farre-Maduell & Casals-Pascual, 2019). Ωστόσο, η ακριβής καταγραφή της μικροβιακής κοινότητας του εντέρου κατέστη δυνατή μόλις στα τέλη του 20^{ου} αιώνα, οπότε η ανάπτυξη της μεταγονιδιωματικής επέτρεψε την διεξοδική μελέτη και ταξινομική ανάλυση των μικροοργανισμών χωρίς να απαιτείται η καλλιέργειά τους (Εικόνα 34) (Kuziel & Rakoff-Nahoum, 2022). Το γεγονός αυτό συνέβαλε στην εδραίωση του εντερικού μικροβιώματος

ως νέο πεδίο έρευνας στην επιστήμη της ιατρικής και ανέδειξε την σημασία του στην ανθρώπινη υγεία.



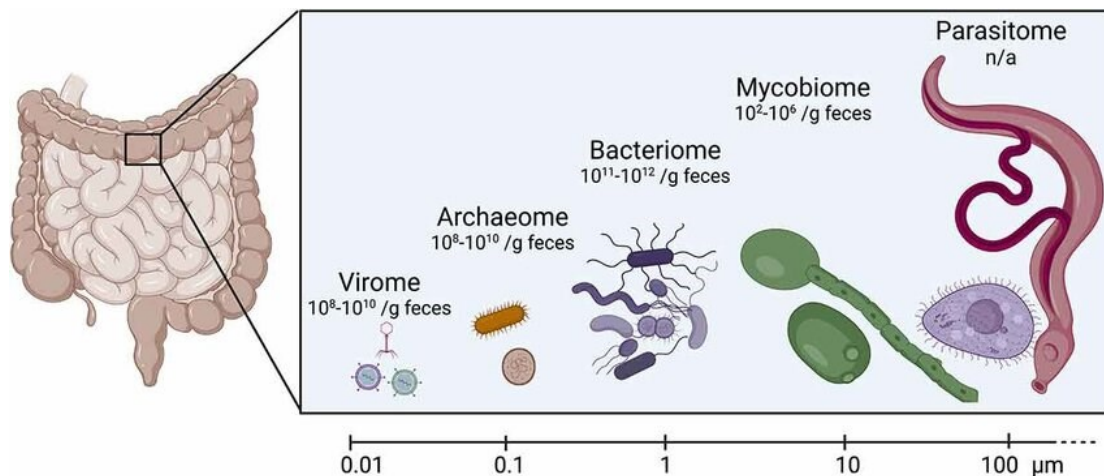
Εικόνα 34: Η εξέλιξη των μεθόδων ανάλυσης του εντερικού μικροβιώματος.

Πηγή: [https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(22\)00245-](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(22)00245-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS096098222002457%3Fshowall%3Dtrue)

[7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS096098222002457%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(22)00245-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS096098222002457%3Fshowall%3Dtrue)

Σήμερα, η μικροχλωρίδα του εντέρου, που συχνά αναφέρεται ως «δεύτερο γονιδίωμα», είναι γνωστό ότι αποτελεί μια πολύπλοκη κοινότητα μικροοργανισμών, που ξεπερνά τα εκατό τρισεκατομμύρια μικρόβια (Ji et al., 2023). Πρόκειται για ένα σύνθετο «οικοσύστημα», αποτελούμενο κυρίως από βακτήρια, αλλά και ιούς, αρχαία και μύκητες (Εικόνα 35), που κατοικούν μέσα στον γαστρεντερικό σωλήνα και συμμετέχουν σε πολλές φυσιολογικές διεργασίες του ανθρώπινου οργανισμού (Kandari, Odat, Alzaid, Scott, 2024). Εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, η μεγαλύτερη κοινοπραξία βακτηρίων βρίσκεται στο παχύ έντερο ή κόλον, όπου οι συνθήκες βακτηριακής ανάπτυξης, συμπεριλαμβανομένης της παροχής θρεπτικών συστατικών, της θερμοκρασίας και του pH, είναι ιδανικές (Gerritsen, Smidt, Rijkers, de Vos, 2011). Στην περιοχή αυτή, εντοπίζονται εκατοντάδες διαφορετικά είδη βακτηρίων, με την πλειονότητα αυτών να αφορά βακτήρια

του φύλου Bacteroidetes και Firmicutes. Αυτή η πολύπλοκη κοινότητα εντερικών βακτηρίων χαρακτηρίζεται ως ένα «εικονικό» σύστημα οργάνων (Forsythe, Sudo, Dinan, Taylor, Bienenstock, 2010), καθώς συμβάλλει στην διατήρηση της μεταβολικής και ανοσολογικής ομοιόστασης.



Εικόνα 35. Συστατικά του εντερικού μικροβιώματος.

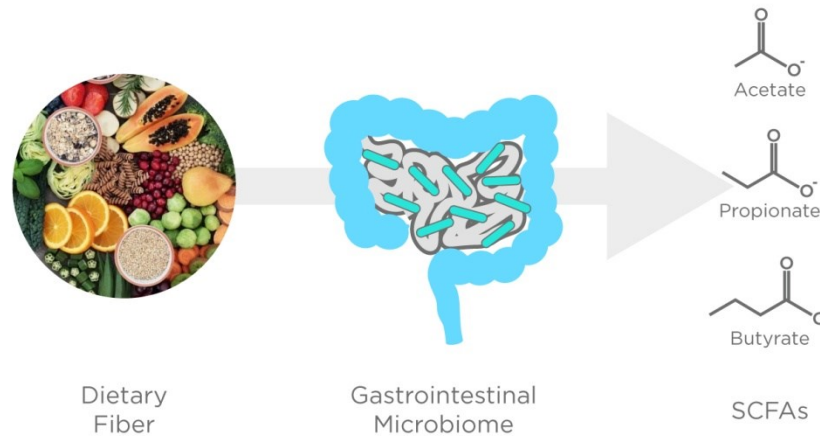
Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Components-of-gut-microbiota-their-approximate-size-and-abundance_fig1_371902686

2.10.1 Εντερικό μικροβίωμα και μεταβολικές λειτουργίες

Το εντερικό μικροβίωμα έχει σημαντική επίδραση στον ανθρώπινο μεταβολισμό, συνεισφέροντας ένζυμα που δεν κωδικοποιούνται από το ανθρώπινο γονιδίωμα, συμβάλλοντας στην παραγωγή θρεπτικών συστατικών, όπως λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (Short-Chain Fatty Acids – SCFAs), βιταμίνες και αμινοξέα (Wong, de Souza, Kendall, Emam, Jenk, Jenkins, 2006; Gerritsen et al., 2011).

Συγκεκριμένα, τα βακτήρια της εντερικής μικροχλωρίδας έχουν την ικανότητα διάσπασης σύνθετων πολυσακχαριτών, όπως το ανθεκτικό άμυλο και οι διαιτητικές ίνες, τους οποίους

ο ανθρώπινος οργανισμός δεν μπορεί να αποικοδομήσει (Kolodziejczyk, Zheng, Elinav, 2019). Τα προϊόντα αυτής της διάσπασης αποτελούν υποστρώματα για την διαδικασία της βακτηριακής ζύμωσης, που οδηγεί στην παραγωγή SCFAs (Εικόνα 36), τα οποία λειτουργούν ως πηγή ενέργειας για τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, ενώ παράλληλα χαρακτηρίζονται από αντικαρκινικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (Sheridan et al., 2016; Valdes, Walter, Segal, Spector, 2018).



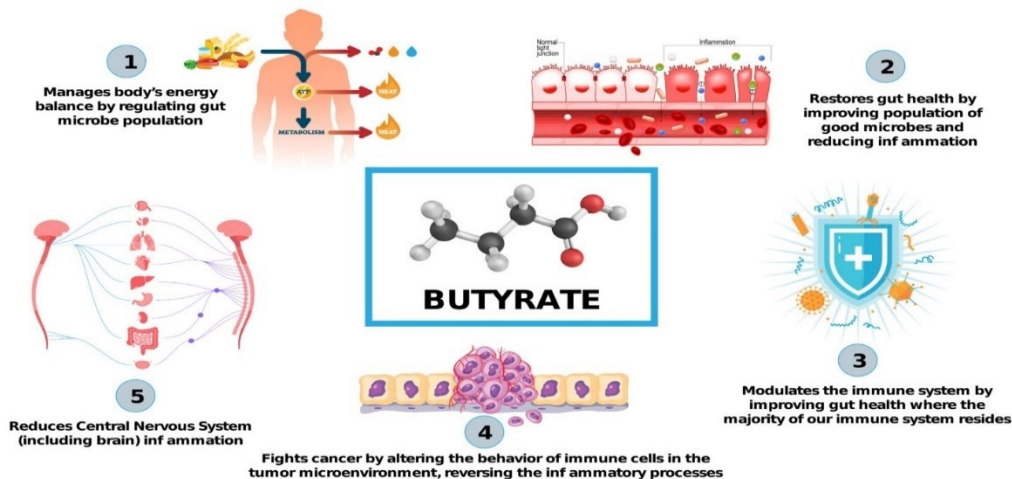
Εικόνα 36. Διάσπαση διαιτητικών ινών από το μικροβίωμα και παραγωγή SCFAs.

Πηγή: <https://omedhealth.com/insights-hub/short-chain-fatty-acids-for-better-gut-health/>

Λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας

Τα πιο άφθονα SCFAs με κρίσιμο ρόλο στην ανθρώπινη υγεία είναι το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ, ενώ ο ρυθμός και η ποσότητα παραγωγής τους εξαρτάται από το είδος και την σύνθεση της μικροχλωρίδας, καθώς και από την διαθεσιμότητα των διαιτητικών υποστρωμάτων (Wong et al., 2006). Η κατανάλωση τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες και η επαρκής παραγωγή SCFAs συνδέεται με μειωμένα ποσοστά παχυσαρκίας (Lin et al., 2012) και ελάττωση του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων (Kandari et al., 2024), ενώ η ανεπάρκεια SCFAs έχει συσχετισθεί με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Zhao et al., 2018).

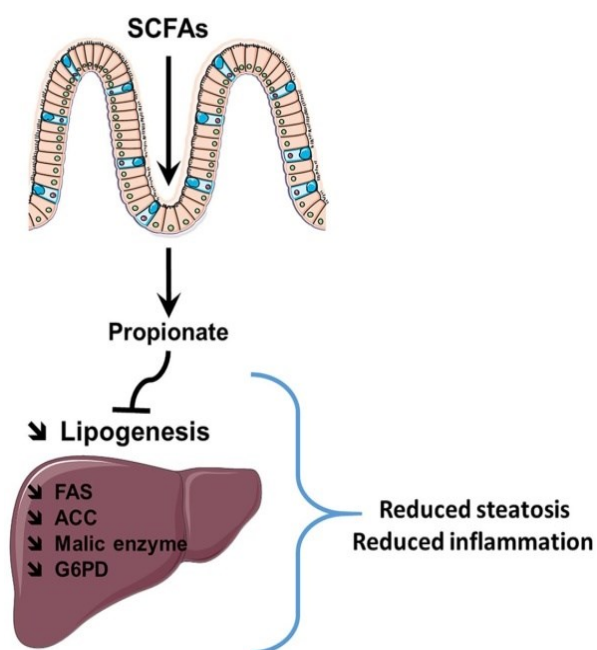
Το βουτυρικό αποτελεί τη βασική πηγή ενέργειας για τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, ενώ έρευνες δείχνουν ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου, μέσω ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης και επαγωγής της αποπτωτικής διαδικασίας (Εικόνα 37) (Wong et al., 2006; Rowland et al., 2018). Επιπλέον, η παρουσία βουτυρικού συνδέεται με μείωση της φλεγμονής, ρυθμίζοντας την έκφραση φλεγμονωδών μορίων και εμποδίζοντας την παραγωγή κυτοκινών και χημειοκινών στο σημείο της φλεγμονής (Vinolo et al., 2011). Πρόσθετα ευρήματα υποστηρίζουν ότι το βουτυρικό προάγει την εντερική γλυκονεογένεση (Intestinal Gluconeogenesis-IGN), συμβάλλοντας στην διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης (Vadder et al., 2014).



Εικόνα 37. Συστημική δράση βουτυρικού.

Πηγή: <https://hope4cancer.com/unlocking-butyrate-a-natural-ally-in-cancer-prevention-and-health/>

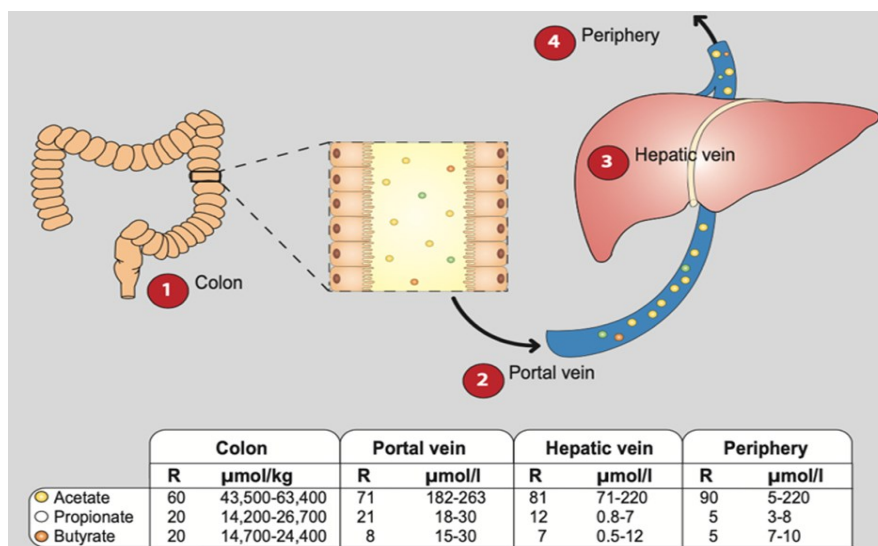
Το προπιονικό αποτελεί επίσης πηγή ενέργειας για τα κύτταρα του εντερικού σωλήνα, ωστόσο το μεγαλύτερο μέρος του προσλαμβάνεται από το ήπαρ, όπου εμπλέκεται στην ρύθμιση της γλυκονεογένεσης. Η παρουσία του προπιονικού στο ήπαρ προκαλεί μείωση της έκφρασης προφλεγμονωδών δεικτών (Hage et al., 2020), ενώ παράλληλα καταστέλλει την ηπατική λιπογένεση (Εικόνα 38) (Weitkunat et al., 2016). Ακόμη, μελέτες δείχνουν ότι το προπιονικό συμμετέχει στην σηματοδότηση του αισθήματος κορεσμού, μέσω της αλληλεπίδρασής του με εντερικούς υποδοχείς κατά μήκος του εντερικό-εγκεφαλικού άξονα (Vadder et al., 2014).



Εικόνα 38. Το προπιονικό καταστέλλει την ηπατική λιπογένεση μέσω ρύθμισης της έκφρασης ενζύμων.

Πηγή: <https://gut.bmj.com/content/65/12/2035>

Το οξικό αποτελεί το πιο άφθονο SCFA στο παχύ έντερο αλλά και στην αιματική κυκλοφορία (Εικόνα 39). Παράγεται σε υψηλές ποσότητες από ένα πλήθος αναερόβιων βακτηρίων και λειτουργεί ως απαραίτητος μεταβολίτης για την ανάπτυξη άλλων ωφέλιμων βακτηρίων του εντερικού μικροβιώματος. Επιπλέον, το οξικό εισέρχεται στην κυκλοφορία και μεταφέρεται στους περιφερικούς ιστούς, όπου συμμετέχει στην σύνθεση της χοληστερόλης και στη λιπογένεση (Rowland et al., 2018).



Εικόνα 39. Μοριακή αναλογία (R) και συγκέντρωση SCFAs στο παχύ έντερο, στην πυλαία φλέβα, στην ηπατική φλέβα και στο περιφερικό αίμα.

Πηγή: <https://www.vitas.no/articles/short-chain-fatty-acids-scfas-friend-or-foe>

Βιταμίνες

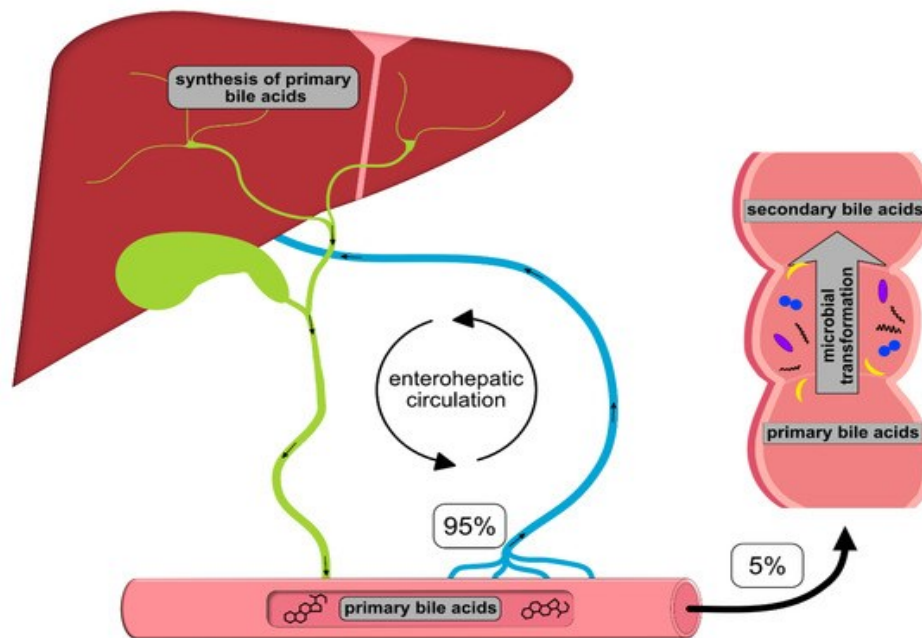
Το εντερικό μικροβίωμα έχει σημαντικό ρόλο στην de novo σύνθεση ορισμένων βιταμινών τις οποίες ο ανθρώπινος οργανισμός αδυνατεί να παράγει (LeBlanc et al., 2013). Πειραματικές έρευνες σε ζωικά μοντέλα αλλά και σε ανθρώπους έδειξαν ότι τα βακτήρια του εντέρου συμμετέχουν σε μονοπάτια βιοσύνθεσης βιταμινών, κυρίως βιταμίνης K και βιταμίνες του συμπλέγματος B, όπως βιταμίνη B1(θειαμίνη), βιταμίνη B3 (νιασίνη), βιταμίνη B12 (κοβαλαμίνη), βιταμίνη B9 (φυλλικό οξύ) και βιταμίνη B7 (βιοτίνη) (Hill, 1997). Για παράδειγμα, τα γαλακτοβακτήρια εμπλέκονται ενεργά στην παραγωγή κοβαλαμίνης, μιας βιταμίνης που ο ξενιστής δεν μπορεί να συνθέσει ενδογενώς, ενώ τα μπιφιδοβακτήρια (bifidobacteria) αποτελούν την κύρια πηγή φυλλικού οξέος, το οποίο συμμετέχει σε ζωτικές βιοτικές λειτουργίες του ανθρώπου (Pompei et al., 2007; Thursby & Juge, 2017).

Πίνακας 1: Κατηγορίες βιταμινών που παράγονται από το εντερικό μικροβίωμα και η λειτουργία τους.		
Βιταμίνη	Λειτουργία	Βακτήρια
Βιταμίνη K	Πήξη αίματος Οστική υγεία Καρδιαγγειακή υγεία	Bacteroides Escherichia coli Enterobacter
B1 (θειαμίνη)	Μεταβολισμός Παραγωγή ενέργειας Λειτουργία νευρικού συστήματος	Prevotella Desulfovibrio Bacteroides
B3 (νιασίνη)	Μεταβολισμός Παραγωγή ενέργειας Λειτουργία νευρικού συστήματος	Bacteroides Prevotella Ruminococcus
B7 (βιοτίνη)	Μεταβολισμός Αντιφλεγμονώδης δράση Υγεία μαλλιών, δέρματος, νυχιών	Bacteroides Prevotella Fusobacterium
B9 (φυλλικό οξύ)	Μεταβολισμός Παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων Κυτταρική ανάπτυξη	Bifidobacterium Infantis Lactobacillus
B12 (κοβαλαμίνη)	Μεταβολισμός Παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων Νευρική λειτουργία	Propionibacterium Pseudomonas Clostridium

Χολικά οξέα

Τα χολικά οξέα είναι οργανικές ενώσεις που παράγονται στο ήπαρ, και στη συνέχεια εκκρίνονται στο λεπτό έντερο όπου συμμετέχουν στην πέψη και απορρόφηση των λιπιδίων. Η πλειονότητα των χολικών οξέων υφίσταται επαναρρόφηση, όποτε μέσω της πυλαίας φλέβας επιστρέφουν στο ήπαρ, ωστόσο ένα μικρό ποσοστό διαφεύγει από την εντεροηπατική κυκλοφορία και λειτουργεί ως υπόστρωμα βακτηριακού μετασχηματισμού

στο κόλον (Εικόνα 40) (Staley, Weingarden, Khoruts, Sadowsky, 2017). Τα βακτήρια του εντέρου διαθέτουν ένζυμα που τροποποιούν την δομή των χολικών οξέων, ενώ ορισμένες ιδιότητες των χολικών οξέων επιδρούν με την σειρά τους στην διαμόρφωση της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος (Rowland et al., 2018). Η μικροβιακή βιομετατροπή των χολικών οξέων οδηγεί στην παραγωγή δευτερογενών, μη συζευγμένων χολικών οξέων (Εικόνα 40) που λειτουργούν ως μόρια σηματοδότησης και συμμετέχουν σε μια μεγάλη σειρά μεταβολικών διεργασιών (Long, Gahan, Joyce, 2017). Για παράδειγμα, τα δευτερογενή χολικά οξέα που παράγονται από την μικροχλωρίδα του εντέρου βρέθηκε ότι προκαλούν αύξηση της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στη μιτοχondριακή μήτρα, καθώς και ενίσχυση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων, οδηγώντας σε βελτιωμένη πρόσληψη οξυγόνου και διαθεσιμότητα ενέργειας (Clark & Mach, 2017; Hughes & Holscher, 2021).



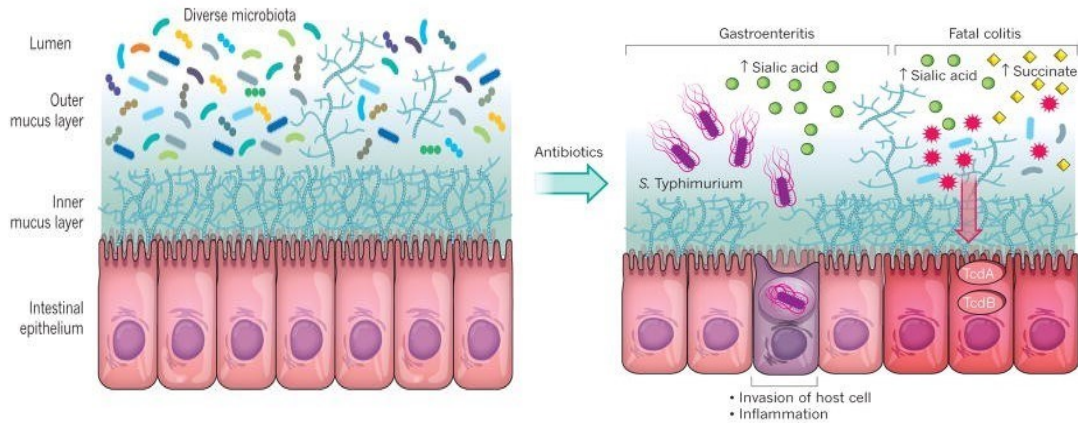
Εικόνα 40. Εντεροηπατική κυκλοφορία και χολικά οξέα. Τα πρωτογενή χολικά οξέα συντίθενται στο ήπαρ και εκκρίνονται στο δωδεκαδάκτυλο. Το 95% των πρωτογενών χολικών οξέων επαναρροφάται και επιστρέφει στο ήπαρ, ενώ το 5% μετασχηματίζεται σε δευτερογενή χολικά οξέα από το εντερικό μικροβίωμα.

Πηγή: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/3/1397>

2.10.2 Εντερικό μικροβίωμα και προστασία έναντι παθογόνων οργανισμών

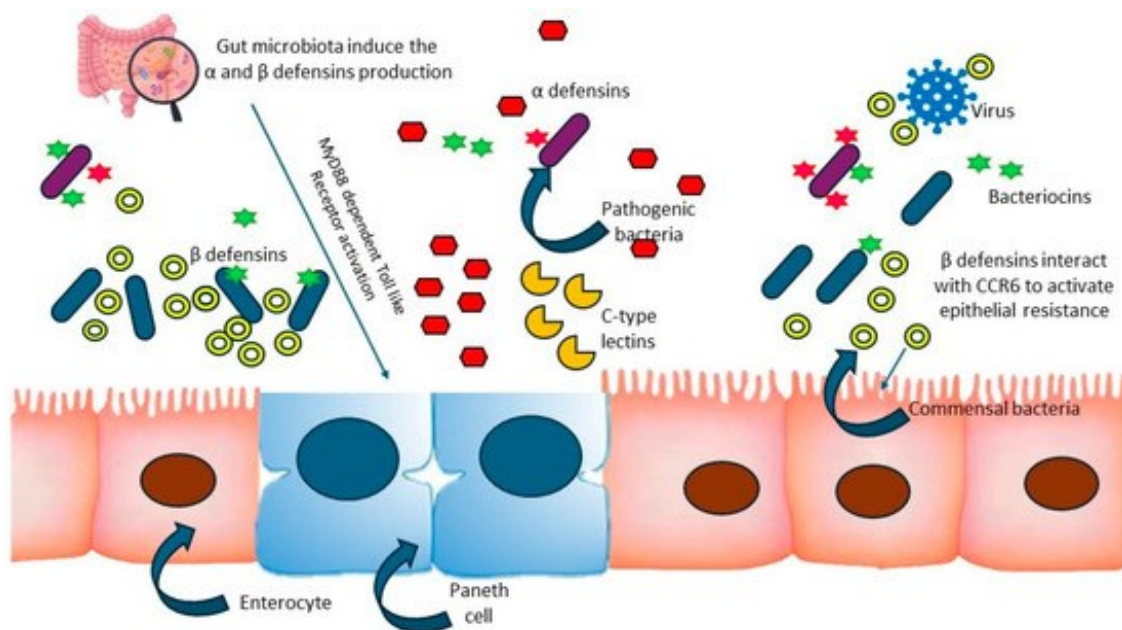
Το εντερικό μικροβίωμα διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην αμυντική λειτουργία του οργανισμού, αποτρέποντας τον αποικισμό του γαστρεντερικού σωλήνα από παθογόνους μικροοργανισμούς. Οι κύριοι μηχανισμοί μέσω των οποίων η μικροχλωρίδα του εντέρου περιορίζει την εισβολή και ανάπτυξη παθογόνων μικροβίων περιλαμβάνουν την «αντίσταση στον αποικισμό» μέσω ανταγωνισμού, καθώς και την παραγωγή αντιμικροβιακών ενώσεων (Gerritsen et al., 2011).

Συγκεκριμένα, τα συμβιωτικά βακτήρια ανταγωνίζονται με τα παθογόνα για περιορισμένες πηγές θρεπτικών και θέσεις προσκόλλησης στο εντερικό επιθήλιο, αποτρέποντας την εγκατάσταση των παθογόνων πληθυσμών (Thursby & Juge, 2017). Το φαινόμενο της αντίστασης στον αποικισμό είναι ένας σημαντικός μηχανισμός προστασίας του εντέρου, που βασίζεται στην φυσιολογική ποικιλομορφία του μικροβιώματος. Συνεπώς, η μείωση αυτής της ποικιλομορφίας, σε συνδυασμό με αλλαγές στο θρεπτικό τοπίο, όπως συχνά λαμβάνουν χώρα κατά την θεραπεία με αντιβιοτικά, θέτει σε κίνδυνο την μικροχλωρίδα του εντέρου και ευνοεί την επέκταση των παθογόνων (Bäumler & Sperandio, 2016). Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί ότι η ανάπτυξη των *Salmonella enteric serovar Typhimurium* και *Clostridioides difficile*, τα οποία μεταβολίζουν φουκόζη και σιαλικό οξύ που απελευθερώνονται από την μικροχλωρίδα του εντέρου, ευνοείται από την αύξηση των επιπέδων σιαλικού οξέος κατόπιν χορήγησης αντιβιοτικών (Εικόνα 41) (Ng et al., 2013).



Εικόνα 41. Η ισορροπία και ποικιλομορφία του εντερικού μικροβιώματος προσδίδει αντίσταση στον αποικισμό από εντερικά παθογόνα, ενώ η διαταραχή του μετά την χορήγηση αντιβιοτικών ευνοεί την ανάπτυξη του *S. Typhimurium* οδηγώντας σε φλεγμονή.
 Πηγή: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5114849/>

Ο δεύτερος μηχανισμός μέσω του οποίου το εντερικό μικροβίωμα εμποδίζει την εξάπλωση των παθογόνων είναι μέσω της παραγωγής αντιμικροβιακών ουσιών (Εικόνα 42) Η φυσιολογική μικροχλωρίδα του εντέρου διεγείρει την σύνθεση αντιμικροβιακών πρωτεϊνών (Antimicrobial Peptides-AMP) όπως καθελιδίνες, λεκτίνες τύπου C και (προ)αμυντίνες από τα κύτταρα Paneth του ξενιστή, μέσω μιας διαδικασίας που ρυθμίζεται από τους υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (Pattern Recognition Receptors-PRR) (Hooper & Macpherson, 2010). Οι PRR αλληλεπιδρούν με μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με μικρόβια (Microbe-Associated Molecular Patterns-MAMPs), και οδηγούν στην ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών που προωθούν την περαιτέρω παραγωγή αντιμικροβιακών πρωτεϊνών, αλλά και γλυκοπρωτεϊνών βλεννίνης και ανοσοφαιρίνης A (Immunoglobulin A-IgA), ενισχύοντας την αμυντική προστασία του εντερικού φραγμού (Jandhyala et al., 2015).



Εικόνα 42. Το εντερικό μικροβίωμα επάγει την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων έναντι παθογόνων και ενισχύει την προστασία του επιθηλιακού φραγμού.

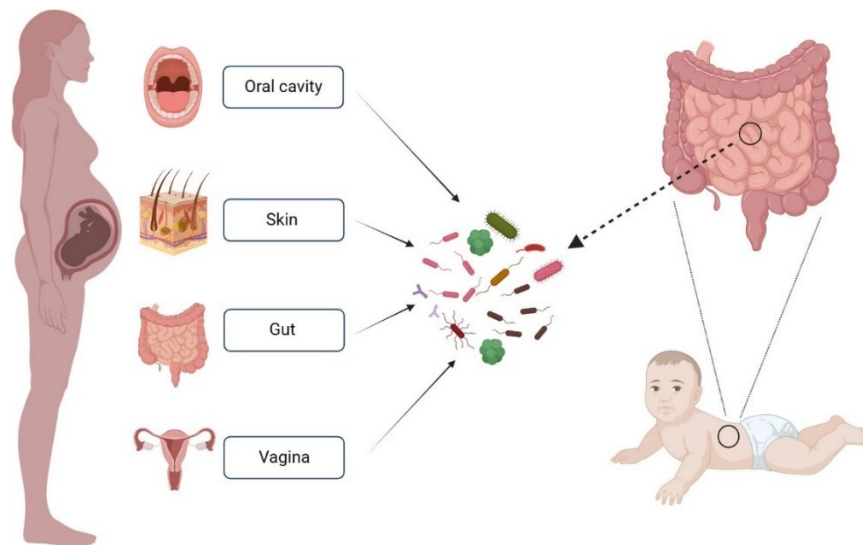
Πηγή: <https://www.mdpi.com/2304-8158/13/12/1853>

2.10.3 Παράγοντες διαμόρφωσης εντερικού μικροβιώματος

Το εντερικό μικροβίωμα αποτελεί μια δυναμική μικροβιακή κοινότητα που ποικίλλει για κάθε άτομο και υφίσταται μεταβολές στην σύνθεση της κατά την διάρκεια διαφορετικών σταδίων της ζωής (Martels et al., 2017). Η σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου διαμορφώνεται από αρκετούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του τρόπου τοκετού, της ηλικίας, των διατροφικών προτύπων, της γεωγραφίας, των φαρμάκων και του στρες (Cresci & Bowden, 2015).

Η πρώτη έκθεση σε μικροοργανισμούς είναι καθοριστική για την διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος του ανθρώπου (Εικόνα 43). Η διαδικασία του τοκετού εκθέτει τα βρέφη σε ένα ευρύ φάσμα μικροοργανισμών και θέτει τα θεμέλια για την εντερική μικροχλωρίδα του νεογνού (Bäcked et al., 2015). Ο τρόπος τοκετού είναι καθοριστικής σημασίας, με το αρχικό πρότυπο αποικισμού να εξαρτάται από το μικροβίωμα με το οποίο έρχεται σε επαφή το βρέφος (Εικόνα 46). Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια ενός

φυσιολογικού τοκετού, η μικροχλωρίδα του νεογνού εμφανίζει όμοια μικροβιακή σύνθεση με την κολπική οδό της μητέρας, ενώ αντίθετα κατά την καισαρική τομή τα βρέφη εμβολιάζονται με μικροοργανισμούς που συναντώνται στο δερματικό μικροβίωμα (Clemente et al., 2012). Έτσι, βρέθηκε ότι η μικροχλωρίδα των κοπράνων του 72% των νεογνών που γεννήθηκαν με φυσιολογικό τοκετό είναι όμοια με εκείνη της μητέρας, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τα βρέφη που γεννήθηκαν με καισαρική τιμή είναι μόλις 41% (Bäcked et al., 2015; Cresci & Bowden, 2015).



Εικόνα 43. Πηγές εντερικής μικροχλωρίδας βρεφών.

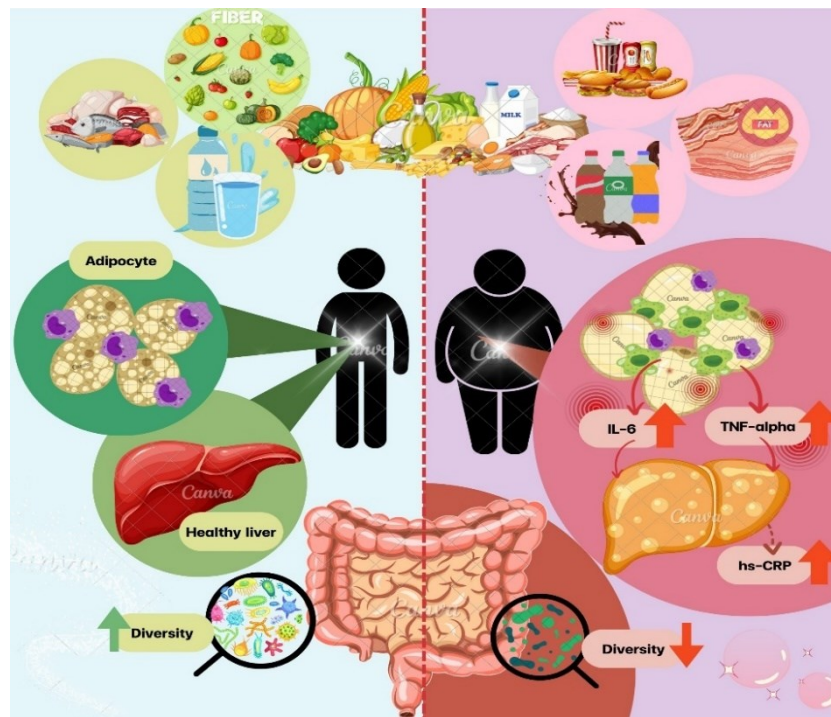
Πηγή: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2023.1295111/full>

Κατά τα αρχικά στάδια ανάπτυξης, το εντερικό μικροβίωμα διακρίνεται από χαμηλή ποικιλομορφία, η οποία αυξάνεται σταδιακά, όποτε μέχρι την ηλικία των τριών ετών, η σύνθεση και οι λειτουργικές ιδιότητες της μικροχλωρίδας αποκτούν ένα διακριτό μικροβιακό πρότυπο ενηλίκου (Rodriguez et al., 2015; Palmer, Bik, DiGiulio, Relman, Brown, 2007).

Οι εντερότυποι των ενηλίκων, παρότι χαρακτηρίζονται από υψηλές διακυμάνσεις μεταξύ των ατόμων, είναι σχετικά σταθεροί, ωστόσο ορισμένοι παράγοντες εξακολουθούν να ασκούν επίδραση στη δομή του εντερικού μικροβιώματος. Ένας από τους κύριους

παράγοντες που επηρεάζουν τη μικροβιακή σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου είναι οι διατροφικές συνήθειες του ξενιστή (Εικόνα 44, Εικόνα 46) (Walker et al., 2011).

Μία διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και φυτικές ίνες συνδέεται με αυξημένη ποικιλομορφία εντερικής μικροχλωρίδας, καθώς οι φυτικές ίνες αποτελούν βασική πηγή θρεπτικών για τα ωφέλιμα βακτήρια του εντέρου (Kandari et al., 2024). Αντίθετα, η κατανάλωση τροφών υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, ζωικές πρωτεΐνες και σάκχαρα, προάγει την ανάπτυξη δυνητικά παθογόνων βακτηρίων που σχετίζονται με φλεγμονή (David et al., 2014; Ji, Jin, Liu, Jiao, Li, 2023).

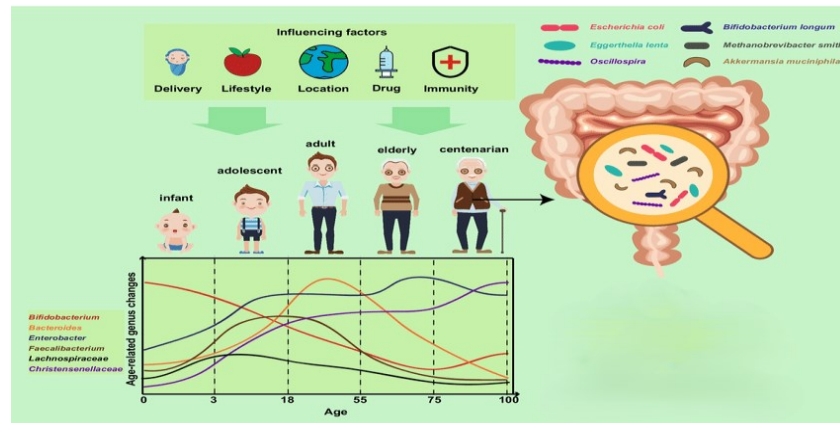


Εικόνα 44. Συσχέτιση διατροφικών προτύπων, μικροβιακής σύνθεσης και φλεγμονωδών δεικτών.

Πηγή: <https://www.mdpi.com/2304-8158/13/16/2592#>

Επιπλέον, περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως οι ρύποι, αλλά και ατομικές συνήθειες του ξενιστή, όπως η άσκηση, η κατανάλωση αλκοόλ και το άγχος προκαλούν διακυμάνσεις στην σύνθεση της βακτηριακής κοινότητας του εντέρου (Εικόνα 46)(Useros et al., 2020; Madan, Farzan, Hibberd, Karagas, 2012).

Η ηλικία επηρεάζει επίσης την μικροβιακή κατανομή του εντέρου, καθώς έχουν βρεθεί έντονες διαφορές στο μικροβίωμα ηλικιωμένων σε σχέση με αυτό νεαρών ενηλίκων (Εικόνα 45, Εικόνα 46), οι οποίες πιθανότατα σχετίζονται με την μείωση της οδοντοφυΐας, της σιελογόνου λειτουργίας, της πέψης και του χρόνου εντερικής διέλευσης (Lovat, 1996; Cresci & Bowden, 2015).

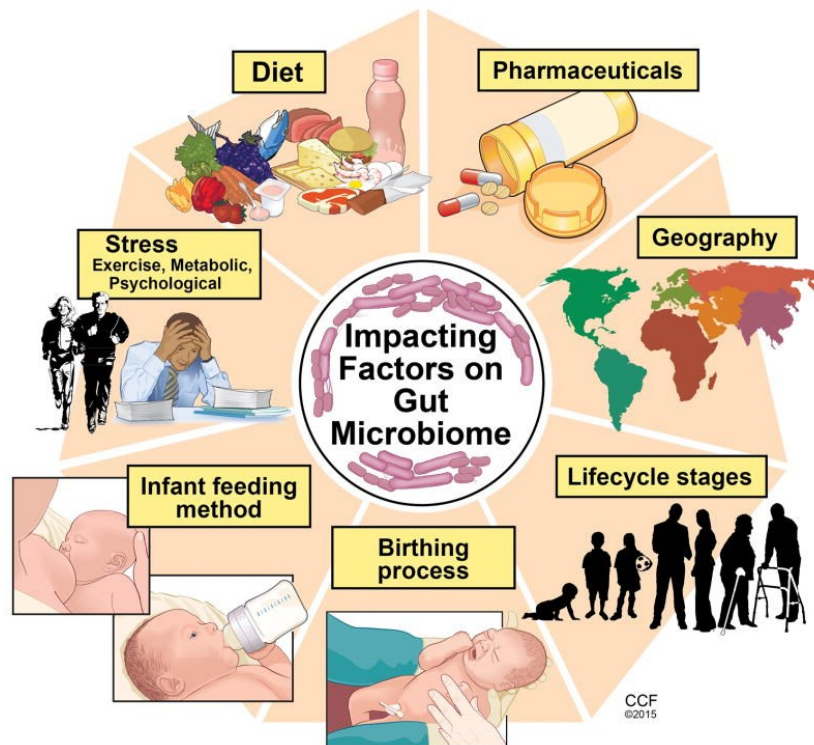


Εικόνα 45. Μεταβολή της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες.

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Gut-microbial-structure-in-different-age-groups-and-the-characteristics-of-gut-microbiota_fig1_362299413

Ένας πρόσθετος παράγοντας που σχετίζεται με δραματικές μεταβολές στην σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος είναι η χρήση φαρμάκων (Εικόνα 46), και ιδιαίτερα αντιβιοτικών. Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για την θεραπεία ευρέως φάσματος ασθενειών, ωστόσο δεν στοχεύουν επιλεκτικά τους παθογόνους μικροοργανισμούς, αλλά και τα ωφέλιμα βακτήρια του εντέρου του ξενιστή (Cresci & Bowden, 2015). Η αντιβιοτική θεραπεία διαταράσσει την εντερική μικροχλωρίδα και προκαλεί τόσο βραχυπρόθεσμες όσο και μακροπρόθεσμες αλλαγές στη σύνθεση, την ποικιλομορφία, και τη λειτουργικότητα του εντερικού μικροβιώματος (Lee et al., 2019; Ji et al., 2023). Συνήθως, η χορήγηση αντιβιοτικού επιφέρει μείωση στην ποικιλομορφία του μικροβιώματος, καθώς υπάρχει σχέση συνεξάρτησης μεταξύ των αποικιστών για την παροχή θρεπτικών συστατικών ή δευτερογενών μεταβολιτών (Belenguer et al., 2006). Ο

χρόνος αποκατάστασης της εντερικής μικροχλωρίδας μετά τη λήψη αντιβιοτικών ποικίλλει μεταξύ των ατόμων και εξαρτάται από τη δόση χορήγησης του φαρμάκου, ωστόσο ορισμένα μέλη της βακτηριακής κοινότητας εκλείπουν επ' αόριστον (Cresci & Bowden, 2015).



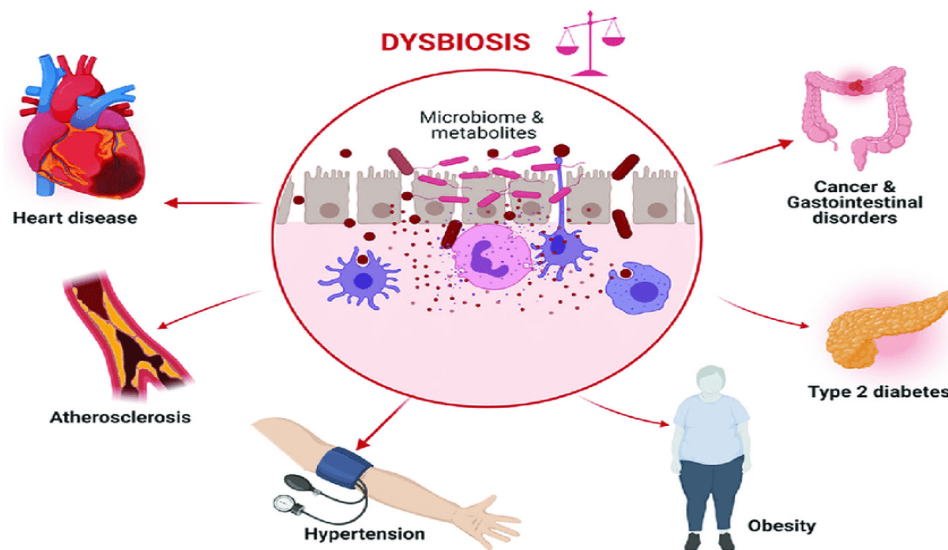
Εικόνα 46. Παράγοντες που επηρεάζουν την σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος.

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Factors-affecting-gut-microbiome-Illustration-by-David-Schumick-BS-CMI-Reprinted-with_fig2_282702842

2.10.4 Δυσβίωση του εντερικού μικροβιώματος

Η διαταραχή της ισορροπίας της εντερικής μικροχλωρίδας μπορεί να είναι αποτέλεσμα ενός συνδυασμού παραγόντων, που μεταβάλλουν την σύνθεση και ποικιλομορφία της βακτηριακής κοινότητας, μια κατάσταση γνωστή ως δυσβίωση. Η δυσβίωση συνοδεύεται από λειτουργικές και δομικές αλλοιώσεις του εντερικού μικροβιώματος, που ενδέχεται να προκαλέσουν εξασθένηση της ανοσολογικής ομοιόστασης του ανθρώπινου οργανισμού,

καθιστώντας τον επιρρεπή σε ασθένειες (Εικόνα 47) (Cresci & Bowden, 2015). Μειωμένη ποικιλομορφία της βακτηριακής κοινότητας συνδέεται με διάφορες παθολογικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (Manichanh et al., 2006), ψωριασική αρθρίτιδα (Scher et al., 2015), κοιλιοκάκη (Schipa et al., 2010), διαβήτη τύπου 2 (Lambeth et al., 2015) παχυσαρκία (Turnbaugh et al., 2009) και καρδιαγγειακές παθήσεις (Nesci et al., 2023). Η συσχέτιση της μειωμένης ποικιλομορφίας του μικροβιώματος με την εκδήλωση χρόνιων ασθενειών αποδεικνύει ότι ένα εμπλουτισμένο εντερικό οικοσύστημα ανταποκρίνεται καλύτερα στις περιβαλλοντικές επιρροές, καθιστώντας τα επίπεδα ποικιλομορφίας σημαντικό δείκτη εντερικής υγείας (Sommer, Anderson, Bharti, Raes, Rosenstiel, 2017; Valdes et al., 2018).



Εικόνα 47. Συσχέτιση εντερικής δυσβίωσης με την εκδήλωση ασθενειών.

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Diseases-associated-with-dysbiosis-Abnormal-changes-in-the-composition-of-the-microbiota_fig1_360195706

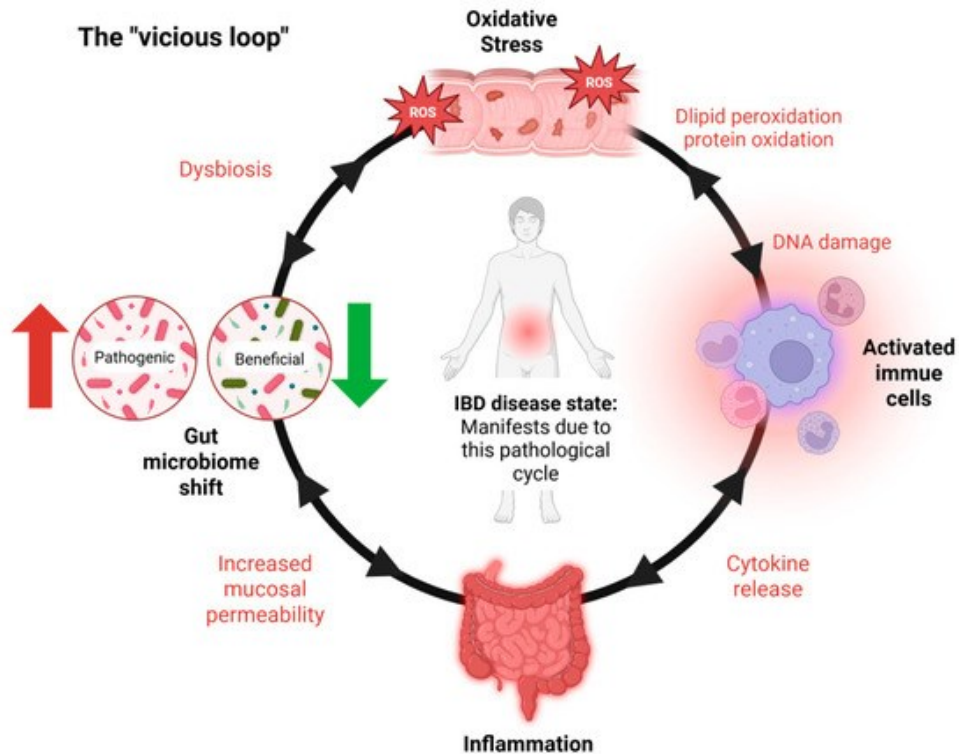
2.10.5 Εντερικό μικροβίωμα και οξειδωτικό στρες

Η διαταραχή της ισορροπίας του εντερικού μικροβιώματος συνδέεται με εντερική φλεγμονή, η οποία συνοδεύεται από οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες που εμφανίζεται κατά την διάρκεια της εντερικής φλεγμονής ενισχύει την δυσβίωση και προκαλεί δραματικές αλλαγές στην μικροβιακή κοινότητα του εντέρου, διαταράσσοντας τις μεταβολικές οδούς (Εικόνα 48) (Weiss & Hennet, 2017; Sun et al., 2024).

Δεδομένου του καθοριστικού ρόλου της εντερικής μικροχλωρίδας στον μεταβολισμό του ξενιστή, το οξειδωτικό στρες που σχετίζεται με δυσβίωση συνδέεται με την εκδήλωση μεταβολικών διαταραχών, όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης και το μεταβολικό σύνδρομο (Tilg, Zmora, Adolph, Elinav, 2020).

Επιπλέον, η αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών θέτει σε κίνδυνο την λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού του εντέρου, μέσω του οποίο εμποδίζεται η είσοδος επιβλαβών ουσιών στην κυκλοφορία (Chelakkot, Ghim, Ryu, 2018). Σχετικές έρευνες δείχνουν ότι το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από χρόνια κατανάλωση αλκοόλ διαταράσσει την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού και οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα (Chen et al., 2015). Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την είσοδο παθογόνων μικροοργανισμών και των μεταβολιτών τους στην κυκλοφορία του αίματος, ενισχύοντας την φλεγμονή και την δυσβίωση του εντέρου (Εικόνα 48) (Rogers, Mileto, Lytras, 2023; Sun et al., 2024).

Τα αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες ασκούν έντονη επίδραση στην σύνθεση του μικροβιώματος, προκαλώντας βλάβη στο DNA και στις μεμβρανικές δομές των βακτηρίων, με επακόλουθο κυτταρικό θάνατο, που οδηγεί σε μεταβολές στους μικροβιακούς πληθυσμούς του εντέρου (Sun et al., 2024). Ως εκ τούτου, η υπερπαραγωγή ελεύθερων ριζών συνδέεται με μείωση της βακτηριακής ποικιλομορφίας, με ορισμένες μελέτες να αναφέρουν ελάττωση της μικροχλωρίδας σε ποσοστό έως και 80% (Lupp et al., 2007).

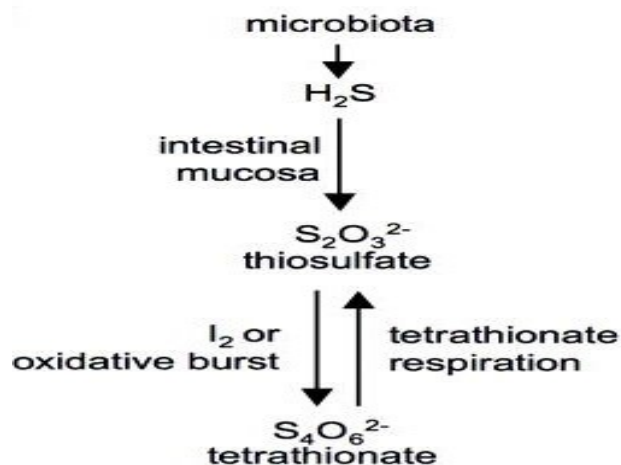


Εικόνα 48. Η αμφίδρομη σχέση του οξειδωτικού στρες και του εντερικού μικροβιώματος στην εκδήλωση της φλεγμονής.

Πηγή: <https://www.mdpi.com/2076-3921/14/6/697>

Παράλληλα, τα υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες προωθούν την επιλεκτική ανάπτυξη συγκεκριμένων παθογόνων ή προφλεγμονωδών βακτηρίων (Sun et al., 2024), μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται αναπνοή νιτρικών (Bäumler & Sperandio, 2016) και τετραθειικών (Winter et al., 2010).

Το τετραθειονικό ανιόν ($S_4O_6^{2-}$) σχηματίζεται από την οξείδωση θειοθειικών ιόντων ($S_2O_3^{2-}$) στο πλαίσιο του εντερικού μεταβολισμού του θείου (Εικόνα 49) και λειτουργεί ως αναπνευστικός δέκτης ηλεκτρονίων που επιτρέπει σε ορισμένα παθογόνα, όπως το *S. Typhimurium*, να αναπτυχθούν στο ανταγωνιστικό περιβάλλον του εντέρου και να επιτείνουν την φλεγμονή του βλεννογόνου (Winter et al., 2010).



Εικόνα 49. Παραγωγή τετραθειονικού κατά τον εντερικό μεταβολισμό του θείου.

Πηγή: <https://europepmc.org/article/MED/20864996>

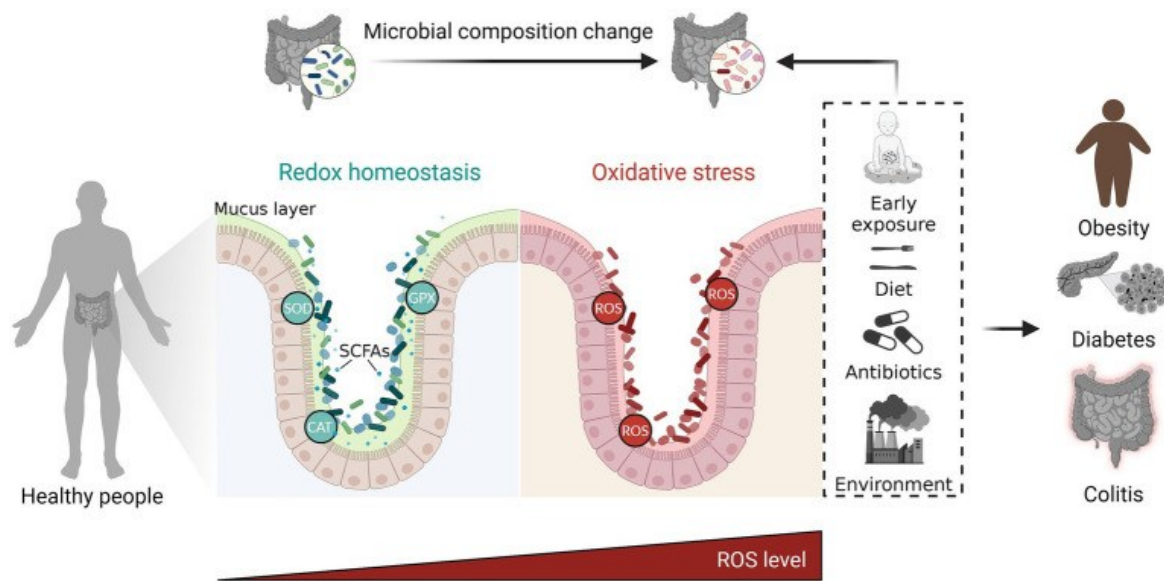
Τα NO_3^- , προκύπτουν από τον ισομερισμό του ONOO^- που παράγεται κατά την διάρκεια της αναπνευστικής έκρηξης των μακροφάγων ως απόκριση στην φλεγμονή (Pryor & Squadrito, 1995; Weiss & Hennet, 2017). Η αναπνοή νιτρικών ευνοεί την επέκταση του δυνητικά παθογόνου βακτηρίου *E.coli*, το οποίο χρησιμοποιεί νιτρικά ως αναπνευστικό δέκτη ηλεκτρονίων, ενισχύοντας το φαινόμενο της δυσβίωσης (Weiss & Hennet, 2017).

Συνεπώς, οι αναπνευστικοί δέκτες ηλεκτρονίων, που προκύπτουν ως αποτέλεσμα της εντερικής φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες, δημιουργούν συνθήκες στον αυλό του εντέρου που προάγουν την ανάπτυξη παθογόνων στελεχών έναντι των ωφέλιμων βακτηρίων (Winter et al., 2013; Bäumlér & Sperandio, 2016).

Από την άλλη, πολλαπλές έρευνες υποστηρίζουν την ικανότητα του εντερικού μικροβιώματος να επιδρά στα επίπεδα του οξειδωτικού στρες. Η εντερική μικροχλωρίδα συμβάλλει στην ρύθμιση της οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης του ανθρώπινου οργανισμού μέσω διαφόρων μηχανισμών, που περιλαμβάνουν ενζυμικά συστήματα και προϊόντα του μεταβολισμού της μικροβιακής κοινότητας του εντέρου (Εικόνα 50). Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί ότι τα SCFAs, που παράγονται μέσω της διαδικασίας της βακτηριακής ζύμωσης, διαθέτουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες, και μειώνουν τις αρνητικές επιδράσεις των ελεύθερων ριζών στον γαστρεντερικό σωλήνα (Michaudel & Sokol, 2020).

Ακόμη, ορισμένα βακτηριακά στελέχη έχουν την ικανότητα να ρυθμίσουν τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες εντός του ξενιστή, μέσω της παραγωγής ενδογενών αντιοξειδωτικών ενζύμων. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι τα *Bifidobacterium longum* CCFM752 και *Lactobacillus plantarum* CCFM10 ρυθμίζουν την σύνθεση αντιοξειδωτικών ενζύμων όπως η SOD (Wang et al., 2020), η GPx και η καταλάση (Chen et al., 2021), αποτρέποντας την συσσώρευση ελεύθερων ριζών (Sun et al., 2024).

Συνεπώς, η διατήρηση της ποικιλομορφίας και της ακεραιότητας του μικροβιώματος είναι καίριας σημασίας τόσο για την μεταβολική όσο και για την οξειδοαναγωγική ομοιόσταση του οργανισμού, αναδεικνύοντας την ανάγκη εύρεσης μηχανισμών που στοχεύουν στην ενίσχυση της εντερικής μικροχλωρίδας.



Εικόνα 50. Εντερικό μικροβίωμα και οξειδωτικό στρες. Το εντερικό μικροβίωμα συμβάλλει στην ρύθμιση της οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης μέσω της παραγωγής μεταβολιτών και αντιοξειδωτικών ενζύμων. Η υπερπαραγωγή ελεύθερων ριζών οδηγεί σε οξειδωτικό στρες και δυσβίωση, η οποία συνδέεται με διάφορες ασθένειες.

Πηγή: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2024.1328324/full>.

2.11 Βιοτικά συμπληρώματα διατροφής

Η επιστημονική βιβλιογραφία αναδεικνύει τις διαταραχές της εντερικής μικροχλωρίδας ως βασικό παράγοντα κινδύνου για διάφορες παθήσεις, με την δυσβίωση να συνδέεται άμεσα με την εκδήλωση μιας πληθώρας νοσογόνων καταστάσεων (Hou et al., 2022). Στο πλαίσιο αυτό, και δεδομένης της αυξανόμενης κατανόησης του ρόλου του εντερικού μικροβιώματος στην ρύθμιση της ανθρώπινης υγείας, αναπτύσσονται στρατηγικές για την ενίσχυση της φυσιολογικής μικροχλωρίδας, ή την αποκατάστασή της σε περίπτωση δυσβίωσης.

Παραδοσιακά, η αποκατάσταση της ανθρώπινης υγείας βασιζόταν στη φάρμακα, τα οποία αποτελούν ουσίες που στοχεύουν στην πρόληψη και θεραπεία ασθενειών, καθώς και στην συνολική προαγωγή της εύρυθμης λειτουργίας του οργανισμού (Ji et al., 2023). Ωστόσο, τα εκτεταμένα χρονοδιαγράμματα ανάπτυξης, σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος και τα αυξημένα ποσοστά αποτυχίας περιορίζουν τις δυνατότητες ανάπτυξης νέων φαρμακευτικών ουσιών. Επιπλέον, οι συμβατικές θεραπείες με φάρμακα συχνά συνοδεύονται από παρενέργειες, που υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής του ανθρώπου, με ιδιαίτερα έντονη επίδραση στο εντερικό μικροβίωμα (Vich Vila et al., 2020; Imhann et al., 2016).

Δεδομένων των δυσκολιών στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων και των δυσμενών επιπτώσεών τους στο ανθρώπινο μικροβίωμα, η αποκατάσταση της μικροχλωρίδας του εντέρου, γνωστή ως μικροβιακή θεραπεία, αποτελεί μια εναλλακτική βιώσιμη προσέγγιση (Nataraj, Ali, Behare, 2020; Ji et al., 2023).

Τα βιοτικά συμπληρώματα διατροφής περιλαμβάνουν ουσίες που βελτιώνουν την υγεία, συμβάλλοντας στην διατήρηση ενός ισορροπημένου εντερικού οικοσυστήματος. Σε αντίθεση με ορισμένες συμβατικές φαρμακευτικές θεραπείες που ενδέχεται να προκαλέσουν εξάρτηση ή ανεπιθύμητες παρενέργειες, αποτελούν ασφαλέστερη επιλογή για μακροχρόνια χρήση, ιδίως για ευάλωτες πληθυσμιακές ομάδες. Οι κύριες κατηγορίες βιοτικών συμπληρωμάτων που προάγουν την υγεία του εντέρου ενισχύοντας το βακτηριακό οικοσύστημα είναι τα προβιοτικά, τα πρεβιοτικά και τα μεταβιοτικά (Εικόνα 51).



Εικόνα 51. Η έννοια της βιοτικής καθιστά τα πρεβιοτικά, προβιοτικά και μεταβιοτικά ως πυλώνες της διατήρησης της δομής του μικροβιώματος. Η άσκηση και η διατροφή αποτελούν επίσης παράγοντες διαμόρφωσης της εντερικής υγείας.

Πηγή: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/8/2189>

2.11.1 Προβιοτικά

Ο όρος *προβιοτικό* προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις «προ» και «βίος», δηλαδή υπέρ της ζωής. Ο ορισμός τους δόθηκε για πρώτη φορά το 1965, από τους Lilly και Stillwell, οι οποίοι αναφέρθηκαν στα προβιοτικά ως ουσίες που προέρχονται από έναν μικροοργανισμό και έχουν την ικανότητα να διεγείρουν την ανάπτυξη ενός άλλου (Lilly & Stillwell, 1965). Σήμερα, η διεθνής οργάνωση Τροφίμων και Γεωργίας (Food and Agriculture Organization-FAO) και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization-WHO) περιγράφουν τα προβιοτικά ως «ζωντανοί μικροοργανισμοί που, όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, προσφέρουν όφελος για την υγεία του ξενιστή» (Hill et al., 2014).

Βακτηριακά είδη που απομονώνονται από ζυμωμένα τρόφιμα, φυτά και ανθρώπινο γάλα έχουν προταθεί ως πιθανά προβιοτικά (Εικόνα 52) (Nataraj, Shivanna, Rao, Nagpal, Behare, 2020). Η πλειονότητα των μικροοργανισμών που χρησιμοποιούνται ως προβιοτικά εντοπίζονται στην φυσιολογική μικροχλωρίδα, καθώς είναι προσαρμοσμένοι

στην εξειδίκευση του ανθρώπινου εντέρου (Nagpal et al., 2018). Το γεγονός αυτό αποτελεί βασική προϋπόθεση για την ευεργετική επίδραση των προβιοτικών, τα οποία πρέπει να χαρακτηρίζονται από επαρκή βιωσιμότητα στις αντίξοες συνθήκες του εντερικού αυλού, όπως το όξινο pH και τις υψηλές συγκεντρώσεις χολικών αλάτων (Nagpal et al., 2012).

Τα βακτήρια που διατίθενται στο εμπόριο ως προβιοτικά με εφαρμογές στην ανθρώπινη υγεία ανήκουν κυρίως στα γένη *Lactobacillus* και *Bifidobacterium* (Boesten & De Vos, 2008; Kleerebbezem & Vaughan, 2009). Οι επιδράσεις των προβιοτικών στην υγεία του εντέρου είναι γενικά αντιπροσωπευτικές για κάθε είδος, παρότι εμφανίζουν και ορισμένους κοινούς μηχανισμούς δράσης. Για παράδειγμα, μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση *Lactobacillus* επέφερε ύφεση των συμπτωμάτων δυσανεξίας στη λακτόζη (Arrigoni et al., 1994), ενώ συμπληρώματα εμπλουτισμένα με στελέχη *Bifidobacterium* οδήγησαν σε μείωση των επιπέδων χοληστερόλης σε παιδιά με υπερχοληστερολαιμία (Guardamagna et al., 2014; Kandari et al., 2024).



Εικόνα 52. Κύριοι εκπρόσωποι προβιοτικών στελεχών και τρόφιμα στα οποία εντοπίζονται.

Πηγή: <https://www.carolinadigestive.com/blog-post/why-probiotics-and-fermented-foods-matter-to-your-gut>

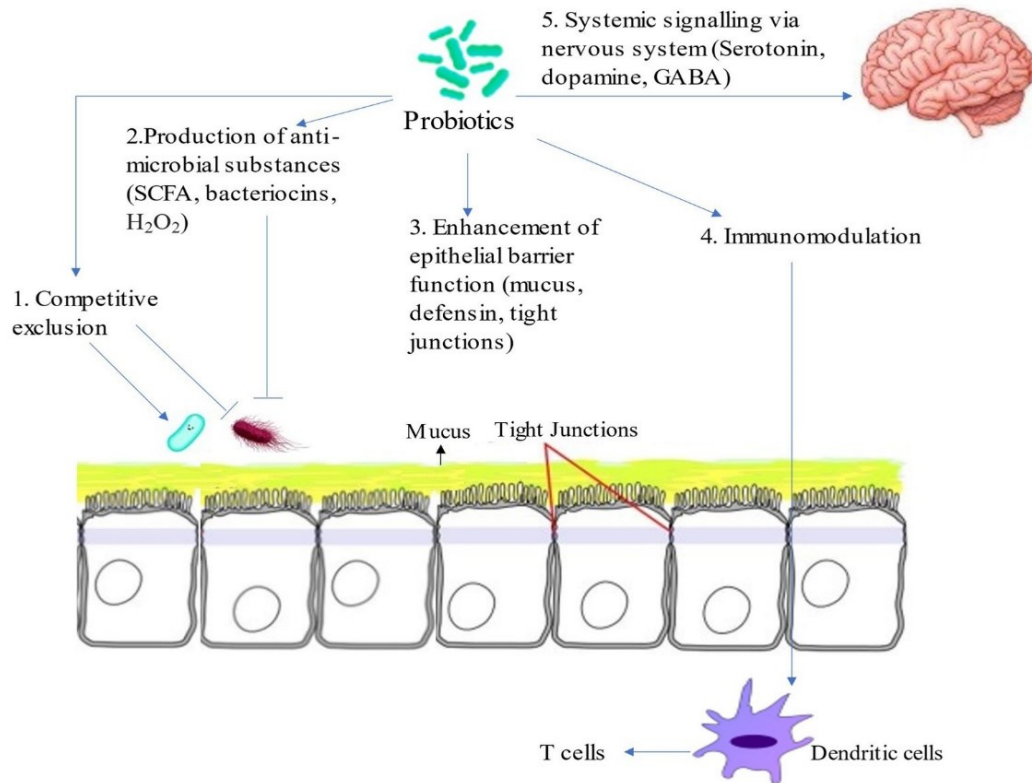
Μηχανισμός δράσης προβιοτικών

Τα προβιοτικά δρουν μέσω διαφόρων μηχανισμών για την προαγωγή της υγείας, τόσο του πεπτικού συστήματος αλλά και ολόκληρου του οργανισμού. Οι προβιοτικοί μικροοργανισμοί αλληλεπιδρούν άμεσα με τους βακτηριακούς πληθυσμούς της εντερικής μικροχλωρίδας και αποκαθιστούν την ισορροπία του μικροβιώματος, αποτρέποντας την ανάπτυξη παθογόνων. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της ικανότητας τους να ανταγωνίζονται τα παθογόνα για θρεπτικά συστατικά και θέσεις προσκόλλησης στο εντερικό τοίχωμα (αντίσταση στον αποικισμό), καθώς και μέσω της έκκρισης αντιμικροβιακών ενώσεων (Εικόνα 53) (Gerritsen et al., 2011). Η αντιμικροβιακή δράση των προβιοτικών περιλαμβάνει την απελευθέρωση ουσιών (βακτηριοσίνες) που οδηγούν σε μείωση του pH του εντερικού αυλού, παρεμποδίζοντας την υπεράνπτυξη παθογόνων (Adak & Khan, 2019). Παράλληλα, η τροποποίηση του περιβάλλοντος του εντέρου έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση βακτηριακών μεταβολιτών που προάγουν την φλεγμονή, επαναφέροντας την ισορροπία της δυσβιωτικής μικροχλωρίδας (Leta et al., 202; Sun et al., 2024).

Επιπλέον, τα προβιοτικά, προσκολλούνται στο εντερικό επιθήλιο και ρυθμίζουν άμεσα την έκκριση βλέννας από τα λαγννοειδή κύτταρα, ενισχύοντας την λειτουργία του εντερικού φραγμού (Sherman, Ossa, Johnson-Henry, 2009), αποτρέποντας την εκδήλωση φλεγμονής (Εικόνα 53).

Η δράση των προβιοτικών επεκτείνεται και εκτός του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως στο συστηματικό ανοσοποιητικό σύστημα και στο νευρικό σύστημα του ξενιστή, διαμέσου του εντερικό-εγκεφαλικού άξονα (Mörkl, Butler, Holl, Cryan, Dinan, 2020; Ji et al., 2023). Η φυσιολογική εντερική μικροχλωρίδα ρυθμίζει αυτόν τον άξονα τροποποιώντας την σηματοδότηση του εντερικού νευρικού συστήματος και του πνευμονογαστρικού νεύρου, καθώς και την ανοσολογική λειτουργία, με αποτέλεσμα την παραγωγή ουσιών που εισέρχονται στην κυκλοφορία και διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Εικόνα 53) (Cryan & Dinan, 2012; Dinan & Cryan, 2012; Agans et al., 2020). Ως εκ τούτου, η λήψη προβιοτικών επιδρά στον ψυχολογικό τομέα της ανθρώπινης υγείας, με έρευνες να αναδεικνύουν τον ευεργετικό ρόλο των συμπληρωμάτων αυτών σε νευρολογικές

διαταραχές, αλλά και στην γνωστική λειτουργία και ψυχολογική διάθεση του ατόμου (Agans et al., 2020).



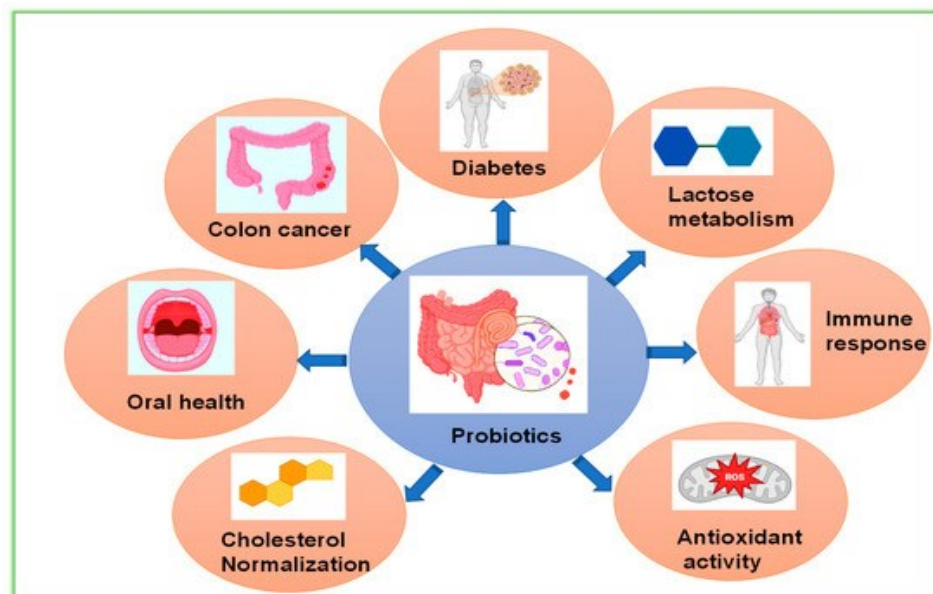
Εικόνα 53. Βασικοί μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών.

Πηγή: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2023.1216674/full>

Πρόσφατα δεδομένα εστιάζουν στον κεντρικό ρόλο του άξονα εντέρου-μυός στην διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης, ιδίως μέσω της συσχέτισης της εντερικής μικροχλωρίδας με την αθλητική ικανότητα (Lee, Ho, Hsu, Huang, 2022). Οι Smarkusz et al. προτείνουν ότι η προβιοτική θεραπεία που απευθύνεται στον αθλητικό πληθυσμό μπορεί να εφαρμοστεί όχι μόνο για την καταπολέμηση διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος, αλλά και με σκοπό την βελτίωση της σωματικής απόδοσης (Smarkusz, Ostrowska, Witczak-Sawczuk, 2017; Huang, Wei, Huang, Chen, Huang, 2019). Συγκεκριμένα, ευρήματα αναφέρουν ότι η χορήγηση προβιοτικών συμπληρωμάτων επέφερε ύφεση των συμπτωμάτων του EIMD, συμβάλλοντας σε ταχύτερη ανάρρωση και βελτιωμένη προσαρμογή των μυών (Hughes & Holscher, 2021; Jäger et al., 2019). Η συστηματική χρήση προβιοτικών λειτουργεί ευεργετικά στην διατήρηση της εντερικής

διαπερατότητας μετά την άσκηση, ενώ παράλληλα επιδρά στην ανοσολογική λειτουργία, μειώνοντας την φλεγμονή και ρυθμίζοντας την αντιοξειδωτική κατάσταση του αθλούμενου. Για παράδειγμα, ένας συνδυασμός στελεχών *Lactobacillus* οδήγησε σε ενίσχυση των ενδογενών αντιοξειδωτικών του πλάσματος σε αθλητές που έλαβαν το μίγμα για μια περίοδο τεσσάρων εβδομάδων, επιφέροντας σημαντική μείωση των ελεύθερων ριζών που προκαλούνται από την άσκηση (Martarelli et al., 2011; Huang et al., 2019; Jäger et al., 2019).

Συνοπτικά, η προβιοτική παρέμβαση αποτελεί αποτελεσματική στρατηγική για την αποκατάσταση της εντερικής δυσβίωσης, με κλινικές μελέτες να υποστηρίζουν ευεργετική δράση των προβιοτικών σε Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νοσήματα Εντέρου (Νόσος Crohn, ελκώδη κολίτιδα), στο Σύνδρομο Ευερέθιστου Εντέρου, στον καρκίνο του παχέος εντέρου, σε καρδιαγγειακές παθήσεις και σε μεταβολικές διαταραχές (Εικόνα 54) (Gareau, Sherman, Walker, 2010; Iannitti & Palmieri, 2010; Sanz, Santacruz, Gauffin, 2010; Gerritsen et al., 2011), ενώ περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την αποσαφήνιση της επίδρασης των προβιοτικών σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως οι αθλητές.



Εικόνα 54. Κλινικές εφαρμογές προβιοτικών.

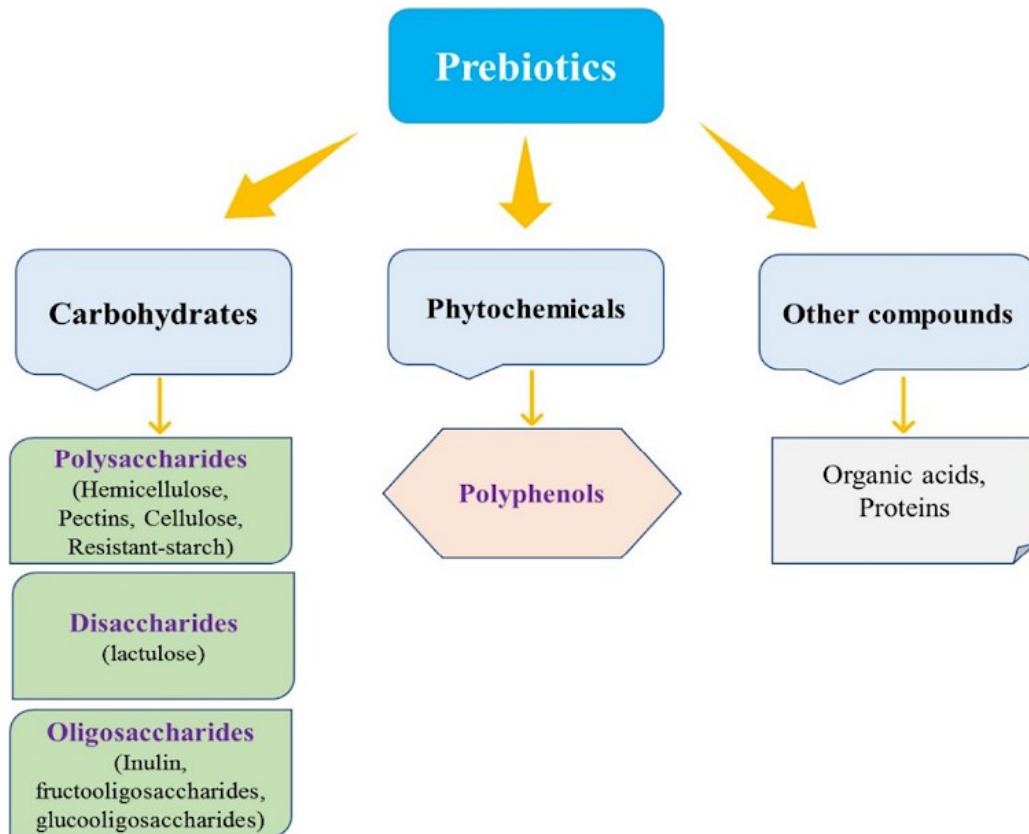
Πηγή: <https://www.mdpi.com/2036-7422/15/1/16>

2.11.2 Πρεβιοτικά

Ο ορισμός των πρεβιοτικών δόθηκε για πρώτη φορά το 1995 από τους Gibson και Roberfroid ως *«μη εύπεπτα συστατικά τροφίμων που διεγείρουν επιλεκτικά την ανάπτυξη ή/και τη δραστηριότητα ενός περιορισμένου αριθμού ωφέλιμων βακτηρίων (Lactobacillus ή/και Bifidobacterium) στο παχύ έντερο για τη βελτίωση της υγείας του ξενιστή»* (Gibson & Roberfroid, 1995; Adak & Khan, 2019). Σήμερα, σύμφωνα με την Διεθνή Επιστημονική Ένωση για τα Προβιοτικά και τα Πρεβιοτικά (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics-ISAPP), τα πρεβιοτικά αποτελούν υδατανθρακικές και μη υδατανθρακικές ουσίες που χρησιμοποιούνται από μικροοργανισμούς της μικροχλωρίδας, προάγοντας την υγεία του ξενιστή (Gibson et al., 2017; Ji et al., 2023). Εκτός από την ενίσχυση του εντερικού μικροβιώματος, τα πρεβιοτικά βρέθηκε ότι διεγείρουν επίσης την ανάπτυξη μικροοργανισμών στην κολπική οδό και στο δέρμα του ξενιστή (Gibson et al., 2017), αναδεικνύοντας ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών της πρεβιοτικής παρέμβασης.

Η πλειονότητα των πρεβιοτικών ενώσεων είναι υδατάνθρακες που απαντώνται φυσικά στην ανθρώπινη διατροφή, αλλά και λιγότερο διαδεδομένες κατηγορίες ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών, λιπιδίων και πολυφαινόλων, έχουν επίσης προταθεί ως πρεβιοτικά (Ji et al., 2023; Kandari et al., 2024). Παρά τον αυξανόμενο αριθμό ουσιών που αναφέρονται ως πρεβιοτικά, τα συστατικά αυτά πρέπει να πληρούν ορισμένα κριτήρια για να αναγνωριστούν ως πρεβιοτικές ουσίες με δυνητικά οφέλη για τον ξενιστή. Ειδικότερα, πρόκειται για μη εύπεπτα συστατικά που δεν διασπώνται από ανθρώπινα ένζυμα και παράλληλα χρησιμοποιούνται επιλεκτικά ως υπόστρωμα από ευεργετικά βακτήρια του εντέρου. Επιπλέον, διαθέτουν την ικανότητα να μεταβάλλουν την σύνθεση και λειτουργία του εντερικού μικροβιώματος, με θετική επίδραση στην υγεία του ξενιστή (Gibson & Roberfroid, 1995; Blaut, 2022; Manning & Gibson, 2004; Kandari et al., 2024).

Οι πιο διαδεδομένοι τύποι πρεβιοτικών περιλαμβάνουν την ινουλίνη, τους φρουκτοολιγосακχαρίτες (Fructo-oligosaccharides-FOS), τους γαλακτοσακχαρίτες (Galacto-oligosaccharides-GOS) και τη λακτουλόζη (Ji et al., 2023) (Εικόνα 55), που εντοπίζονται σε τρόφιμα όπως φρούτα, λαχανικά και δημητριακά ολικής άλεσης (Slavin, 2013).



Εικόνα 55. Ταξινόμηση πρεβιοτικών ουσιών.

Πηγή: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43555-023-00003-7>

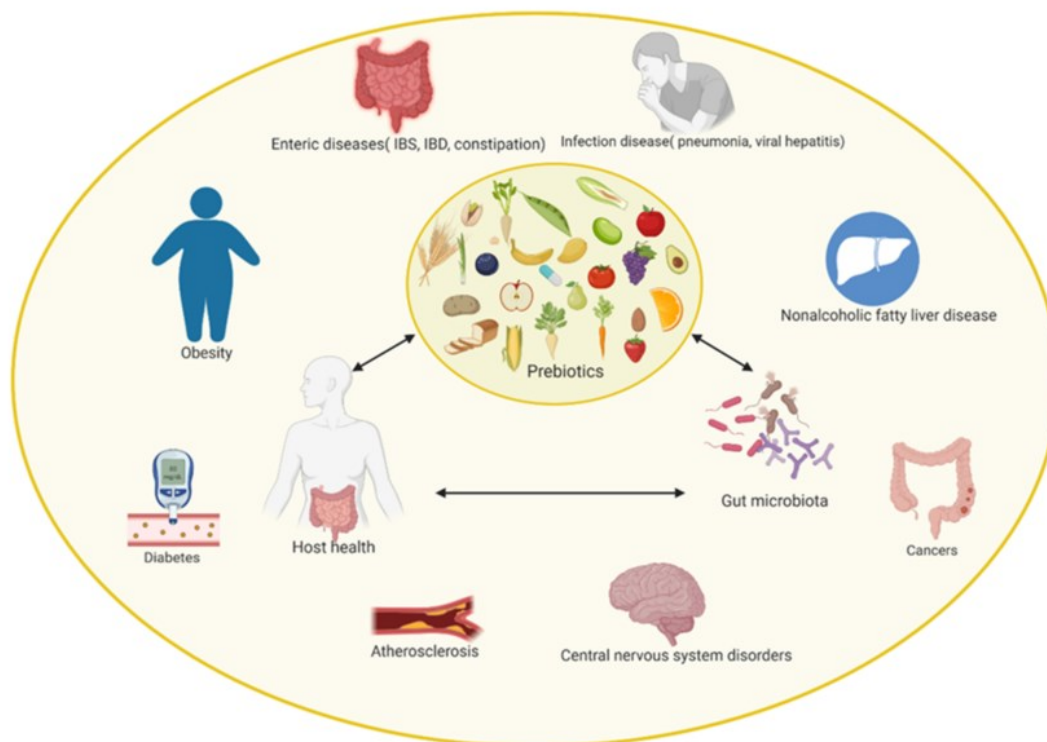
Μηχανισμός δράσης πρεβιοτικών

Τα πρεβιοτικά δρουν κατά κύριο λόγο ως πηγή τροφής για την ανάπτυξη και τη δραστηριότητα των ωφέλιμων μικροοργανισμών του εντέρου (Sanders, Merenstein, Reid, Gibson, Rastall, 2019; Sun et al., 2024).

Η πρώτη έκθεση του εντερικού αυλού σε πρεβιοτικές ουσίες λαμβάνει χώρα κατά τη γαλουχία, όποτε οι ολιγοσακχαρίτες του ανθρώπινου γάλακτος (HMOs) διεγείρουν την ανάπτυξη ευεργετικών βακτηρίων, και παράλληλα αποτρέπουν την εγκατάσταση παθογόνων στο έντερο του βρέφους (Corra, Bruni, Morelli, Soldi, Gabrielli, 2004; Gibson et al., 2017). Στην ενήλικη ζωή, η λήψη πρεβιοτικών συμπληρωμάτων βασίζεται στην επιλεκτική ζύμωσή τους από ορισμένους μικροοργανισμούς του εντερικού μικροβιώματος προς την παραγωγή SCFA και άλλων αντιφλεγμονωδών μορίων (Sun et al., 2024). Οι μεταβολίτες αυτοί παρέχουν ενέργεια στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου και ενισχύουν την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού, ενώ ταυτόχρονα ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και διαθέτουν αντικαρκινικές ιδιότητες (Holscher, 2017; Mishra, Karunakar, Taraphder, Yadav, 2020; Nataraj et al., 2020).

Μέσω αυτών των μηχανισμών, τα πρεβιοτικά συμβάλλουν στην διατήρηση της ισορροπίας της εντερικής μικροχλωρίδας ή στην αποκατάστασή της σε περίπτωση δυσβίωσης. Έχει αποδειχθεί κλινικά ότι η χορήγηση πρεβιοτικών οδήγησε σε αύξηση των ωφέλιμων βακτηρίων *Bifidobacterium* και *Lactobacillus*, συνδεδεμένη με μείωση της ανάπτυξης παθογόνων στελεχών (Barratt et al., 2022; Ji et al., 2023).

Ως εκ τούτου, η χρήση πρεβιοτικών συμβάλλει στην αντιμετώπιση διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος, ενώ η συνδυαστική χορήγησή τους με προβιοτικά συμπληρώματα επιφέρει ενισχυμένα αποτελέσματα στην καταπολέμηση μεταβολικών διαταραχών, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η παχυσαρκία και η φλεγμονή (Εικόνα 56) (Markowiak & Ślizewska, 2017; Nataraj et al., 2020). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η απόκριση στην πρεβιοτική θεραπεία εμφανίζει διακυμάνσεις μεταξύ των ατόμων, καθιστώντας την ολοκληρωμένη κατανόηση του εντερικού μικροβιώματος για την εύρεση εξατομικευμένων προσεγγίσεων αναδυόμενο πεδίο έρευνας.



Εικόνα 56. Ο ρόλος των πρεβιοτικών στο εντερικό μικροβίωμα και στην πρόληψη ασθενειών.

Πηγή: https://www.researchgate.net/figure/Roles-of-polyphenols-on-gut-microbiota-and-implications-in-human-health_fig2_357397303

2.11.3 Μεταβιοτικά

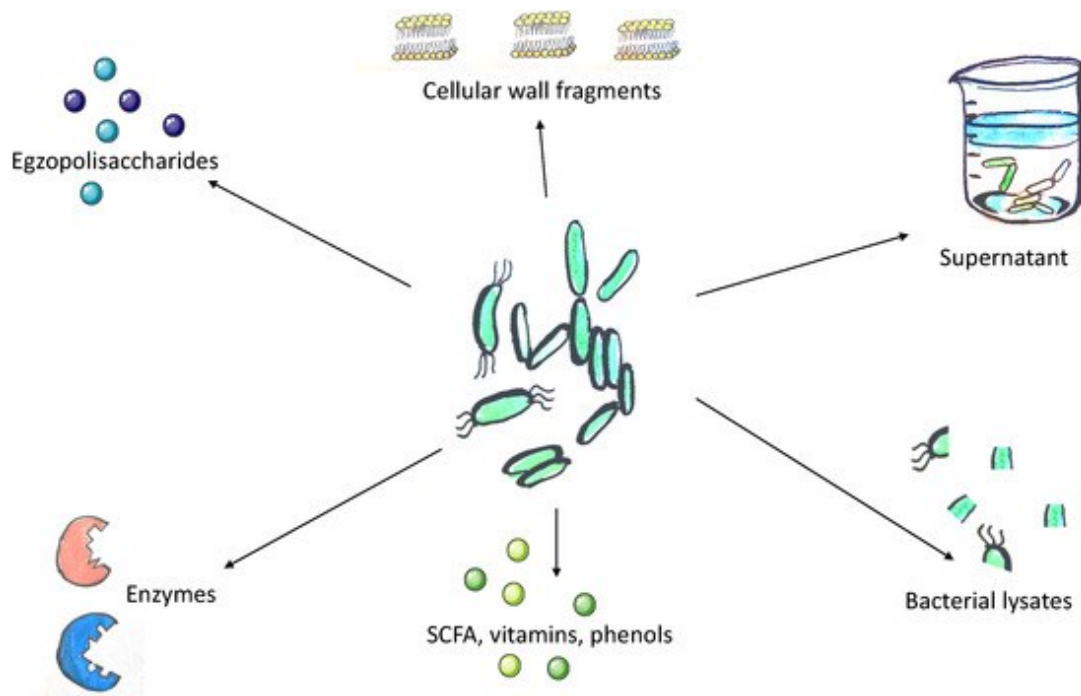
Πρόσφατα ευρήματα υποστηρίζουν ότι τα οφέλη για την υγεία που αποδίδονται στα προβιοτικά οφείλονται σε μεγάλο ποσοστό στους μεταβολίτες και στις εκκρινόμενες ουσίες που παράγονται από τα βακτήρια, ανεξάρτητα από την βιωσιμότητα αυτών των μικροοργανισμών (Scott, De Paere, Van de Wiele, 2022). Η ιδέα ότι οι μη ζωντανοί μικροοργανισμοί ή οι μεταβολίτες και τα κυτταρικά συστατικά που προέρχονται από αυτούς μπορούν να προάγουν την ανθρώπινη υγεία έθεσε την έννοια της μεταβιοτικής στο επίκεντρο της έρευνας για την διαμόρφωση του μικροβιώματος (Scott et al., 2022; Kandari et al., 2024).

Ο όρος *μεταβιοτικός* προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις «μετά» και «βίος», και ο πλέον διαδεδομένος ορισμός τους δόθηκε το 2021 από την ISAPP, ως «*παρασκεύασμα άψυχων μικροοργανισμών ή/και των συστατικών τους που προσφέρει όφελος για την υγεία του ξενιστή*» (Salminen et al., 2021).

Τα μεταβιοτικά πρέπει να περιλαμβάνουν μια απενεργοποιημένη κυτταρική βιομάζα, που αποτελείται από τα συστατικά ενός μη ζωντανού μικροοργανισμού, ο οποίος έχει χαρακτηριστεί πριν την απενεργοποίησή του (Salminen et al., 2021). Παραδείγματα αποτελούν διαλυτοί παράγοντες και προϊόντα του μεταβολισμού ζωντανών μικροοργανισμών, μη βιώσιμοι μεταβολίτες και μικροβιακά συστατικά που έχουν θετική επίδραση στην υγεία του ξενιστή (Salminen et al., 2021; Scott et al., 2022).

Η πιο ευρέως εφαρμοσμένη μέθοδος για την εξαγωγή μεταβιοτικών από μικροοργανισμούς περιλαμβάνει την απομόνωση των μεταβολιτών αυτών μέσω θερμικής επεξεργασίας, η οποία οδηγεί στην μικροβιακή απενεργοποίηση (Scott et al., 2022). Ως εκ τούτου, τα μεταβιοτικά χαρακτηρίζονται ως μια πιο ασφαλής θεραπευτική παρέμβαση σε σύγκριση με τα προβιοτικά, ιδίως για ευπαθείς ομάδες, καθώς πρόκειται για νεκρούς μικροοργανισμούς, χωρίς την ικανότητα αναπαραγωγής ή μεταφοράς από τον εντερικό αυλό στο αίμα (Salminen et al., 2021; Nataraj et al., 2020). Η έλλειψη βιωσιμότητας εξαιρεί τα μεταβιοτικά σκευάσματα από τις απαιτήσεις ασφάλειας τροφίμων στις οποίες υπόκεινται οι ζωντανοί μικροοργανισμοί, ενώ καθιστά την μεταφορά και αποθήκευσή τους ευκολότερη, χωρίς τους περιορισμούς σταθερότητας και διάρκειας ζωής που ισχύουν για τα προβιοτικά (Scott et al., 2022). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι βακτηριακοί μεταβολίτες και τα μικροβιακά συστατικά σε μίγμα απουσία ζωντανών στελεχών επιφέρουν πρόσθετα ευεργετικά αποτελέσματα για την υγεία του ξενιστή, σε σχέση με τα άθικτα κύτταρα στη μορφή προβιοτικών συμπληρωμάτων (Nataraj et al., 2020). Για παράδειγμα, πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι τα εκχυλίσματα χωρίς κύτταρα που προέρχονται από βακτήρια γαλακτικού οξέος παρουσίασαν υψηλότερη αντιοξειδωτική ικανότητα σε σύγκριση με τις κυτταρικές καλλιέργειες των μικροοργανισμών, υποδηλώνοντας ότι η δράση των βιοτικών αποδίδεται τόσο σε ενδοκυτταρικούς μηχανισμούς όσο και σε εξωκυτταρικούς παράγοντες (Jäger et al., 2019).

Τα μεταβιοτικά συμπληρώματα περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα ενώσεων που εκκρίνονται από το εντερικό μικροβίωμα, όπως SCFAs, εξωπολυσακχαρίτες (exopolysaccharides-EPS), ένζυμα, βιταμίνες, δομικά συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος, αλλά και προϊόντα βακτηριακής καλλιέργειας (Εικόνα 57) (Żółkiewicz et al., 2020; Park, Joung, Park, Ha, Park, 2022).



Εικόνα 57. Βασικές κατηγορίες μεταβιοτικών.

Πηγή: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/8/2189>

Κατηγορίες μεταβιοτικών

Λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs)

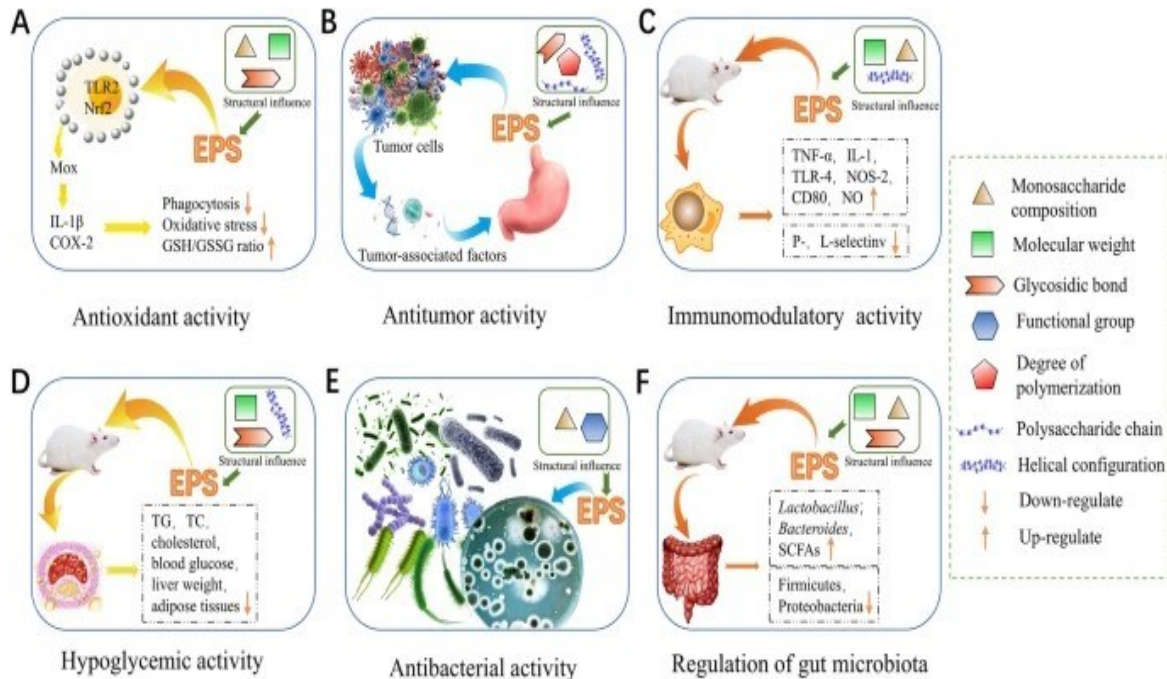
Τα SCFAs αποτελούν προϊόντα μικροβιακής ζύμωσης φυτικών πολυσακχαριτών. Οι πιο αντιπροσωπευτικές ενώσεις αυτής της κατηγορίας είναι το βουτυρικό, το προπιονικό και το οξικό οξύ, και η δράση τους έχει περιγραφεί στην ενότητα 2.10.1. Πλήθος κλινικών μελετών σε εξέλιξη διερευνά την θεραπευτική χρήση των SCFAs για τον έλεγχο και την

πρόληψη νοσογόνων καταστάσεων, δεδομένων των ανοσοτροποποιητικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων τους. Για παράδειγμα, η χορήγηση βουτυρικού οξέος από το ορθό επέφερε σημαντική υποχώρηση της φλεγμονής σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου σε σχέση με αυτούς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (Wu et al., 2018; Park et al., 2022). Επιπλέον, το προπιονικό οξύ, βρέθηκε ότι λειτουργεί προστατευτικά στα κύτταρα του ήπατος, αποτρέποντας την λιποτοξικότητα που προκαλείται από παλμιτικό οξύ, ενώ παράλληλα συμβάλλει στην ρύθμιση του σωματικού βάρους (Gao et al., 2021; Pingitore et al., 2016; Park et al., 2022).

Εξωπολυσακχαρίτες (EPS)

Οι EPS αποτελούν εξωκυτταρικά βιοπολυμερή που συντίθενται ή εκκρίνονται έξω από βακτηριακό τοίχωμα. Πρόκειται για μια ετερογενή κατηγορία ενώσεων, ειδική για κάθε στέλεχος, με σύνθεση που εξαρτάται από παράγοντες όπως το θρεπτικό υλικό, το pH και την θερμοκρασία (Behare, Singh, Nagpal, 2013; Nataraj et al., 2020; Żółkiewicz et al., 2020). Οι EPS διαθέτουν ανοσοτροποποιητικές και αντιμικροβιακές ιδιότητες, καθώς μέσω της αλληλεπίδρασής τους με δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα ενισχύουν την ανοσολογική απόκριση έναντι παθογόνων μικροοργανισμών, αλλά και καρκινικών κυττάρων (Εικόνα 58) (Makino et al., 2016; Vetvicka & Vetvickova, 2015). Επιπλέον, μεταβιοτικά σκευάσματα εμπλουτισμένα με EPS διαθέτουν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες και επιφέροντας μείωση του οξειδωτικού στρες απευθείας στο έντερο, προάγοντας την συνολική υγεία του ξενιστή (Εικόνα 58) (Scott et al., 2022). Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν οι εξωπολυσακχαρίτες που προέρχονται από *Bacillus coagulans* και *Lactiplantibacillus plantar*, που εμφανίζουν σημαντική αντιοξειδωτική ικανότητα μέσω της απομάκρυνσης ελεύθερων ριζών και της ελάττωση της υπεροξειδωσής των λιπιδίων (Dilna et al., 2015; Scott et al., 2022). Εξωπολυσακχαρίτες από στελέχη *Lactobacillus* διαθέτουν επίσης αντιοξειδωτικές ιδιότητες που αποδίδονται στην ικανότητά τους να δεσμεύουν ιόντα σιδήρου, ενώ η κεφίράνη, που προέρχεται από *Lactobacillus kefiranofaciens* είναι γνωστή για τις προστατευτικές της ιδιότητες στο καρδιαγγειακό σύστημα (Li, Ji, Chen, Jiang, Rui, Dong., 2014; Uchida et al., 2010; Żółkiewicz et al., 2020). Ως εκ τούτου, η χρήση

εξωπολυσακχαριτών σε φαρμακευτικά προϊόντα και βιοτικά συμπληρώματα έχει προσφάτως διευρυνθεί.



Εικόνα 58. Κύριες δράσεις μικροβιακών EPS A) Αντιοξειδωτική, B) Αντικαρκινική, C) Ανοσοτροποποιητική, D) Υπογλυκαιμική, E) Αντιμικροβιακή, F) Ρύθμιση εντερικού μικροβιώματος.

Πηγή: <https://chembioagro.springeropen.com/articles/10.1186/s40538-023-00515-3>

Ένζυμα

Όπως όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί, τα βακτήρια διαθέτουν μηχανισμούς παραγωγής ενζύμων που συμμετέχουν σε διάφορες βιολογικές διεργασίες. Τα ένζυμα των μικροοργανισμών της εντερικής μικροχλωρίδας συμβάλουν στην διάσπαση διατροφικών συστατικών, όπως οι υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες και τα λίπη, και έτσι μπορούν να απομονωθούν για την βελτίωση της ανθρώπινης πέψης και βιοδιαθεσιμότητας (Cano et al., 2020; Maske et al., 2021). Το μικροβίωμα διαθέτει επίσης μηχανισμούς άμυνας για την καταπολέμηση των επιβλαβών επιδράσεων των ελεύθερων ριζών, οι οποίοι βασίζονται

στην παραγωγή αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως η GPx, η καταλάση και η SOD (Żółkiewicz et al., 2020). Για παράδειγμα, στελέχη του *Lactobacillus fermentum* χαρακτηρίζονται από ισχυρή αντιοξειδωτική ικανότητα in vitro, λόγω αυξημένης σύνθεσης του ενζύμου GPx (Kim, Chae, Jeong, 2006). Οι Izuddin et al. (2020) διερεύνησαν την αντιοξειδωτική δράση μεταβιοτικών από το *Lactobacillus plantarum*, όπου παρατήρησαν σημαντική αύξηση της GPx στον ορό, αναδεικνύοντας τη συμβολή της μεταβιοτικής θεραπείας στην ρύθμιση του οξειδοαναγωγικού δυναμικού (Izuddin, Humam, Loh, Foo, Samsudin, 2020; Żółkiewicz et al., 2020).

Βιταμίνες

Όπως έχει αναφερθεί, η εντερική μικροχλωρίδα παράγει έναν αριθμό βιταμινών που απαιτούνται για την μεταβολική δραστηριότητα του ανθρώπινου οργανισμού. Για παράδειγμα, το φυλλικό οξύ που παράγεται από βακτήρια του εντέρου, απορροφάται στο κόλον και ενσωματώνεται στους ιστούς του ξενιστή, όπου ασκεί συστηματική δράση. Έχει αποδειχθεί ότι τόσο στελέχη *Lactobacillus* που παράγουν φυλλικό οξύ όσο και εκχυλίσματα χωρίς ζωντανά κύτταρα του στελέχους αυτού εμφανίζουν αντιοξειδωτικές ικανότητες (Ahire, Mokashe, Patil, 2013).

Συστατικά κυτταρικού τοιχώματος

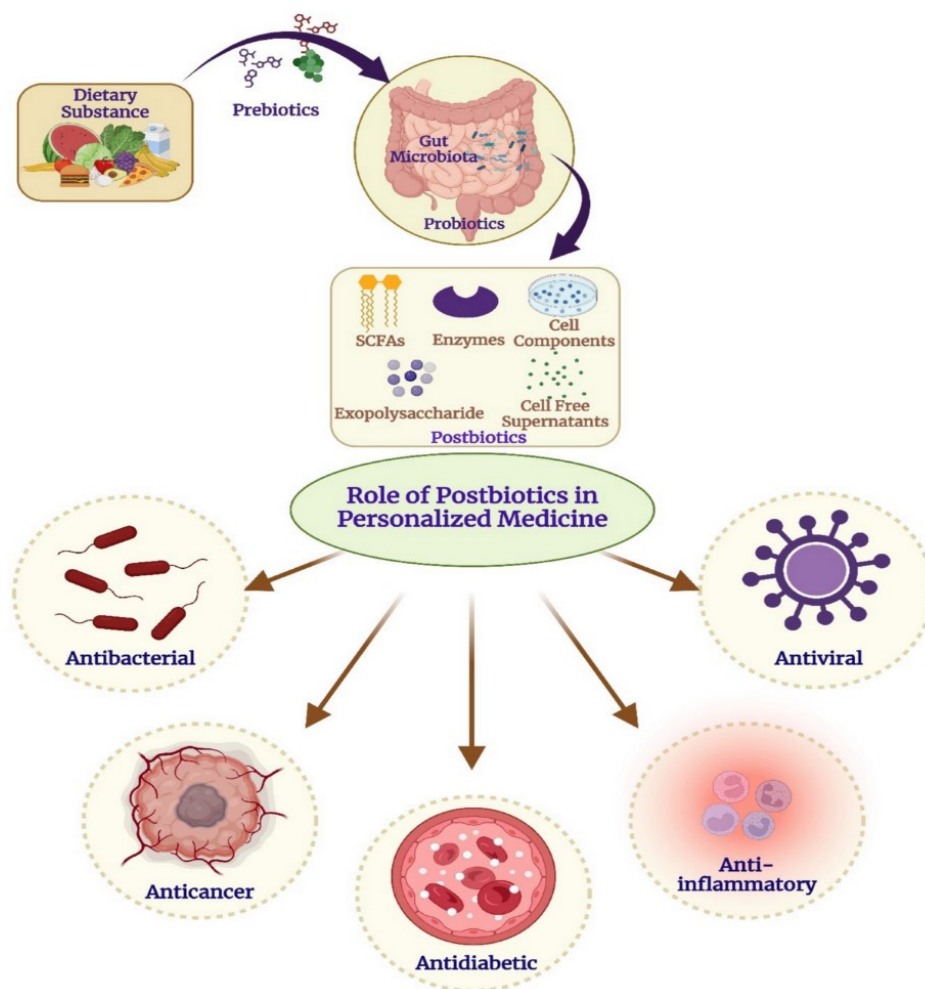
Συστατικά του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μεταβιοτικά με ευεργετικές επιδράσεις για την ανθρώπινη υγεία. Τα κυριότερα εξ αυτών είναι το τεχοϊκό οξύ και οι πεπτιδογλυκάνες, ουσίες με ανοσοτροποποιητική δράση (Park et al., 2022). Για παράδειγμα, πεπτιδογλυκάνες που απομονώθηκαν από στελέχη *Lactobacillus* εμφάνισαν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, αναστέλλοντας την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών in vivo (Shida, Kiyoshima-Shibata, Kaji, Nagaoka, Nanno, 2009; Nataraj et al., 2020).

Υπερκείμενα υγρά χωρίς κύτταρα

Τα υπερκείμενα υγρά χωρίς κύτταρα περιέχουν βιολογικά ενεργούς μεταβολίτες που απελευθερώνονται από μικροοργανισμούς, όπως SCFAs, EPS, ένζυμα και βιταμίνες, και λαμβάνονται με φυγοκέντρωση των κυτταροκαλλιιεργειών. Τα υπερκείμενα υγρά που παράγονται από καλλιέργειες διαφορετικών μικροβίων έχουν διαφορετικές δράσεις (Żółkiewicz et al., 2020). Για παράδειγμα, τα υπερκείμενα των *Lactobacillus acidophilus* και *Lactobacillus casei* εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δραστηριότητα στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, μειώνοντας την έκκριση προφλεγμονωδών μορίων και επάγοντας αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως η IL-10 (De Marco et al., 2018). Σημειώνεται ότι μελέτες ανέδειξαν ότι τα υπερκείμενα υγρά βακτηριακών καλλιιεργειών διαθέτουν ισχυρότερη αντιοξειδωτική ικανότητα σε σύγκριση με άθικτα κύτταρα, ενισχύοντας τα οφέλη της μεταβιοτικής προσέγγισης.

Μηχανισμός δράσης μεταβιοτικών

Τα μεταβιοτικά ασκούν θετική επίδραση στην ανθρώπινη υγεία με διάφορους μηχανισμούς (Εικόνα 59), παρουσιάζοντας εν μέρει όμοια λειτουργία με τις προβιοτικές ουσίες.



Εικόνα 59. Επιδράσεις των μεταβιοτικών στην ανθρώπινη υγεία.

Πηγή: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12602-025-10477-7>

Τα μεταβιοτικά συμβάλλουν στην ρύθμιση της εντερικής μικροχλωρίδας, αποτρέποντας την ανάπτυξη επιβλαβών βακτηρίων και ενισχύοντας την δραστηριότητα των ωφέλιμων μικροοργανισμών (Ji et al., 2023). Ορισμένες βακτηριοσίνες με ισχυρή αντιμικροβιακή δράση μπορούν να ενσωματωθούν σε μεταβιοτικά σκευάσματα για την αποκατάσταση της υγείας του εντέρου, καθώς διατηρούν την δραστηριότητά τους κατόπιν θερμικής επεξεργασίας, όπως συμβαίνει συχνά κατά την παρασκευή των μεταβιοτικών (Galvez, Abriouel, Lopez, Ben Omar, 2007; Scott et al., 2022). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι βακτηριοσίνες που παράγονται από διάφορα βακτηριακά στελέχη χρησιμοποιούνται για την επιλεκτική καταστολή της ανάπτυξης συγκεκριμένων εντερικών παθογόνων. Για

παράδειγμα, το *Lactobacillus gasseri* παράγει βακτηριοσίνες που είναι αποτελεσματικές στην καταπολέμηση των παθογόνων *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus* και *Staphylococcus aureus* (Pandey, Malik, Kaushik, Singroha, 2013), ενώ το *Lactiplantibacillus plantarum* παράγει βακτηριοσίνες δραστικές έναντι της *Listeria monocytogenes* και της *S. typhimurium* (Zhou, Liu, Li, Dai, Zhou, 2007; Gong, Meng, Wang, 2010; Scott et al., 2022). Επιπλέον, σε κάποιες περιπτώσεις, τα μεταβιοτικά διατηρούν προσκολλητικές ουσίες μετά την επεξεργασία, περιορίζοντας την εγκατάσταση επιβλαβών μικροοργανισμών μέσω ανταγωνισμού για θέσεις προσκόλλησης στο εντερικό επιθήλιο (Salminen et al., 2021).

Έρευνες δείχνουν ότι τα συστατικά των μεταβιοτικών συμπληρωμάτων, όπως οι EPS και τα SCFAs προάγουν την λειτουργία του επιθηλιακού φραγμού, παρουσιάζοντας ευεργετικά αποτελέσματα σε εντερικές παθήσεις που συνδέονται με την εξασθένιση του εντερικού φραγμού, όπως η νόσος του Crohn, η ελκώδης κολίτιδα και το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου (Bruewer, Samarin, Nusrat, 2006). Για παράδειγμα, οι EPS που προέρχονται από στελέχη *Bifidobacterium* ενισχύουν την λειτουργία του φραγμού μειώνοντας την φλεγμονή (Salminen et al., 2021), ενώ πρόσθετα ευρήματα υποστηρίζουν ότι οι EPS διαφόρων βακτηρίων αποκαθιστούν την ακεραιότητα του εντερικού φραγμού, μέσω αύξησης των πρωτεϊνών στενής σύνδεσης και καταστολής προφλεγμονωδών κυτοκινών (Chung et al., 2021; Chen, Zhang, Ren, 2019; Scott et al., 2022). Τα SCFAs μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, αποδείχθηκαν επίσης ωφέλιμα στην διατήρηση του εντερικού επιθηλιακού φραγμού, παρέχοντας προστασία από διαταραχές που σχετίζονται με την συσσώρευση λιποπολυσακχαριτών (Feng, Wang, Wang, Huang, Wang, 2018; Salminen et al., 2021).

Οι ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις των μεταβιοτικών συνδέονται κυρίως με την καταστολή της φλεγμονής και την παραγωγή αντιφλεγμονωδών τελεστών. Η τροποποίηση της ανοσολογικής απόκρισης επιτυγχάνεται μέσω της αλληλεπίδρασης των MAMPs με PRRs στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή, με αποτέλεσμα την ρύθμιση της έκφρασης διαφόρων κυτοκινών (Lebeer, Vanderleyden, De Keersmaecker, 2010; Salminen et al., 2021). Ενδεικτικά, κλάσματα μεταβιοτικών από κυτταροκαλλιέργειες *Bacillus coagulans* βρέθηκε ότι ενισχύουν την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (Jensen, Benson, Carter, 2010), ενώ το υπερκείμενο υγρό

καλλιέργειας *Bifidobacterium breve* προάγει την έκκριση IL-10 (Hoarau, Martin, Faugaret, Baron, Dauba, 2008; Żółkiewicz et al., 2020), υποδηλώνοντας την θεραπευτική συμβολή των μεταβιοτικών σε φλεγμονώδεις διαταραχές.

Ορισμένοι μικροβιακοί μεταβολίτες, διαθέτουν νευροτροποποιητική δραστηριότητα και επιδρούν τόσο στο εντερικό όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, με αντίκτυπο στην συμπεριφορά και στην γνωστική λειτουργία του ανθρώπου (Salminen et al., 2021). Για παράδειγμα, μεταβιοτικά συμπληρώματα εμπλουτισμένα με SCFAs, έχουν συσχετιστεί με την ρύθμιση της διατροφικής συμπεριφοράς μέσω έκκρισης ανορεξιογόνων ορμονών και προώθησης του κορεσμού, αναδεικνύοντας ενδεχομένως μια στρατηγική για την διαχείριση του σωματικού βάρους (Byrne, Chambers, Morrison, 2015; Chambers et al., 2015; Salminen et al., 2021).

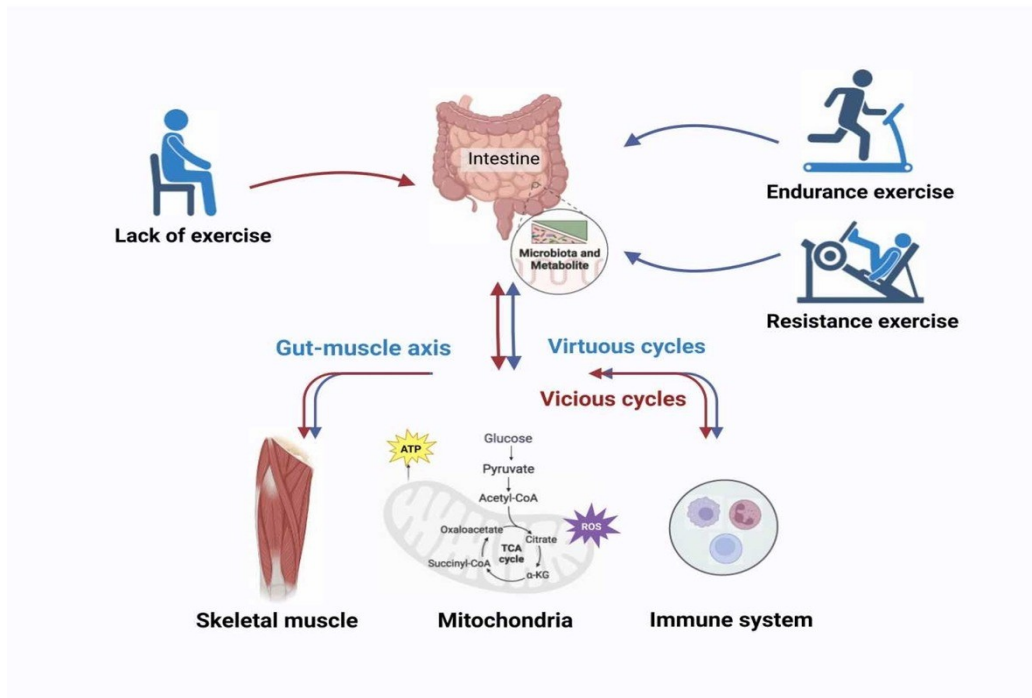
Συμπερασματικά, τα μεταβιοτικά αποτελούν μια διευρυμένη κατηγορία ουσιών που δρουν μέσω διαφόρων μηχανισμών με προληπτικά και θεραπευτικά οφέλη για την ανθρώπινη υγεία. Η μεταβιοτική παρέμβαση συμβάλλει στην διατήρηση της ομοιόστασης της εντερικής μικροχλωρίδας και στην ενίσχυση της λειτουργίας του εντέρου, παρέχοντας προστασία έναντι παθήσεων του γαστρεντερικού συστήματος. Επιπλέον, τα μεταβιοτικά διαθέτουν ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες που περιορίζουν τα συμπτώματα της οξείας ή χρόνιας φλεγμονής, αποτρέποντας την εκδήλωση σοβαρών παθολογικών καταστάσεων και καρκίνου (Park et al., 2022). Η επίδραση των μεταβιοτικών επεκτείνεται και εκτός του γαστρεντερικού σωλήνα, με ισχυρά αντιδιαβητικά αποτελέσματα, αλλά και προληπτικές δράσεις κατά της παχυσαρκίας και των καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως η υπέρταση και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε συνδυασμό με τις αντιμικροβιακές και αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες, τα μεταβιοτικά αποτελούν μία πολλά υποσχόμενη θεραπευτική παρέμβαση για την προαγωγή και διατήρηση της ανθρώπινης υγείας σε ολιστικό πλαίσιο.

Πίνακας 2: Κατηγορίες βιοτικών.

	Προβιοτικά	Πρεβιοτικά	Μεταβιοτικά
Ορισμός	Ζωντανοί μικροοργανισμοί που όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες προσφέρουν όφελος για την υγεία του ξενιστή	Μη εύπεπτα συστατικά τροφίμων που διεγείρουν επιλεκτικά την ανάπτυξη/δραστηριότητα ωφέλιμων βακτηρίων για τη βελτίωση της υγείας του ξενιστή	Παρασκευάσματα άψυχων μικροοργανισμών ή/και των συστατικών τους που προσφέρουν όφελος για την υγεία του ξενιστή
Πηγή	Βακτηριακά είδη από ζυμωμένα τρόφιμα, φυτά, γάλα. Μέλη της φυσιολογικής εντερικής μικροχλωρίδας.	Υδατανθρακικές ουσίες της ανθρώπινης διατροφής, πρωτείνες, πολυφαινόλες. Παραδείγματα: Ινουλίνη, FOS, GOS, λακτουλόζη	Διαλυτοί παράγοντες, κυτταρικά συστατικά και βακτηριακοί μεταβολίτες. Παραδείγματα: SCFAs, EPS, ένζυμα, θραύσματα κυτταρικού τοιχώματος
Λειτουργία	Ενίσχυση της εντερικής λειτουργίας, διατήρηση της μικροβιακής ισορροπίας. Ευεργετική επίδραση σε ασθένειες	Πηγή τροφής για την ανάπτυξη και λειτουργία των ωφέλιμων βακτηρίων του εντέρου. Προάγουν την δράση των προβιοτικών	Ενίσχυση του μικροβιώματος, αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Ευεργετική επίδραση σε ασθένειες
Σταθερότητα & Ασφάλεια	Ευαίσθητα σε περιβαλλοντικές συνθήκες όπως η θερμοκρασία και το pH. Περιορισμένος χρόνος ζωής. Κίνδυνος λοίμωξης για ευπαθείς πληθυσμούς	Συνήθως σταθερά συστατικά που δεν επηρεάζονται από τη θερμοκρασία και δεν διασπώνται από ανθρώπινα ένζυμα. Υπερκατανάλωση συνδέεται με γαστρεντερική δυσφορία	Σταθερά, δεν είναι ευαίσθητα στην θερμοκρασία, στο pH ή στα πεπτικά ένζυμα. Ασφαλή, αλλά οι επιπτώσεις της υπερκατανάλωσης δεν είναι πλήρως γνωστές

2.11.4 Μεταβιοτικά συμπληρώματα διατροφής και οξειδωτικό στρες μετά από ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό

Ο ρόλος του άξονα εντέρου-μυός στην διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης αποτελεί πεδίο αυξανόμενου ερευνητικού ενδιαφέροντος, με μελέτες να αναδεικνύουν την σχέση αλληλεπίδρασης μεταξύ της εντερικής μικροχλωρίδας και της αθλητικής δραστηριότητας (Εικόνα 60).



Εικόνα 60. Άξονας εντέρου-μυός και επίδραση της άσκησης.

Πηγή: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S156816372400134X>

Η έντονη και παρατεταμένη άσκηση ασκεί επίδραση στην δομή και στην φυσιολογία του γαστρεντερικού συστήματος, ενώ η πιθανότητα εκδήλωσης διαταραχών που σχετίζονται με την απορρόθμιση του μικροβιώματος, όπως οι κοιλιακές κράμπες, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και η διάρροια, είναι αυξημένη στους αθλητικούς πληθυσμούς (De Oliveira, Burini, Jeukendrup, 2014; Hughes & Holscher, 2021; Jäger et al., 2019). Τα συμπτώματα αυτά προκαλούνται από φυσιολογικούς μηχανισμούς της άσκησης, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της αιματικής ροής στον γαστρεντερικό σωλήνα, που

οδηγεί σε υποξία και αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών. Το γεγονός αυτό συνδέεται με διαταραχή του εντερικού φραγμού, ενδοτοξαιμία, φλεγμονή και οξειδωτικό στρες, παράγοντες που επιδεινώνουν τον EIMD (Karl et al., 2018; Hughes & Holscher, 2021). Συγκεκριμένα, η υπερπαραγωγή των ROS ενισχύει τα συμπτώματα του EIMD, με αποτέλεσμα ελάττωση της σκελετικής λειτουργίας και επιβράδυνση της μυϊκής αποκατάστασης.

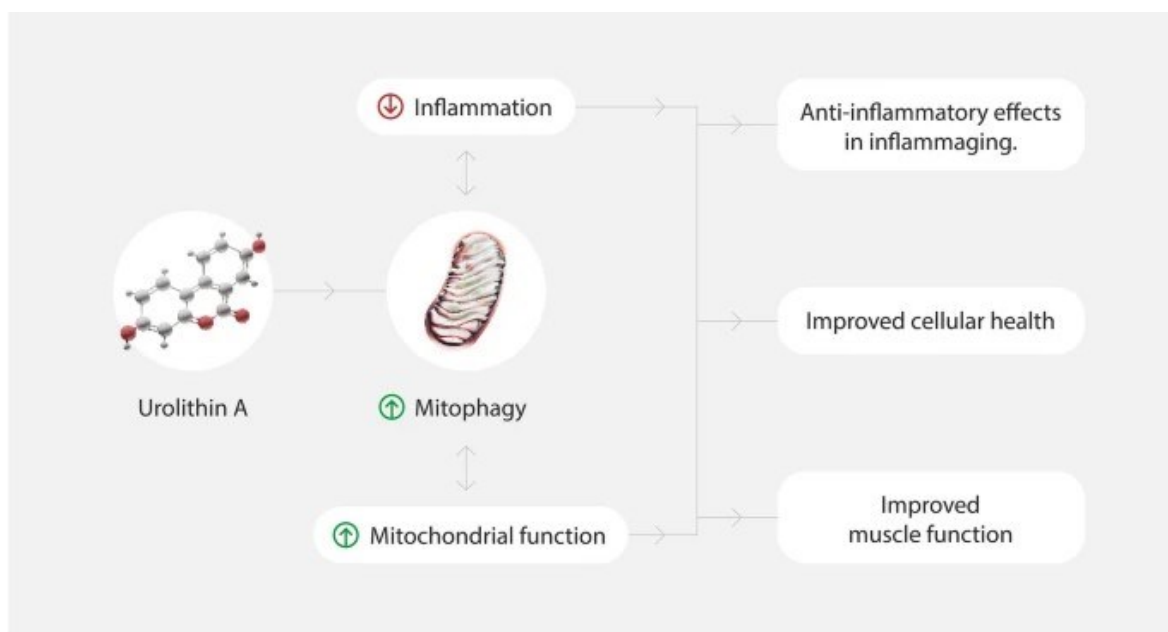
Από την άλλη, η εύρυθμη λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος και η διατήρηση της ισορροπίας της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος δύναται να συμβάλλει στην καταπολέμηση των επιβλαβών επιδράσεων του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από την άσκηση, προάγοντας την μυϊκή προσαρμογή και την αθλητική απόδοση.

Δεδομένου του πιθανού ρόλου της εντερικής μικροχλωρίδας στην αποκατάσταση του EIMD, η υιοθέτηση στρατηγικών για την ενίσχυση της υγείας του εντέρου αποτελεί εναλλακτική προσέγγιση για αθλητές που προσπαθούν να βελτιστοποιήσουν την απόδοσή τους. Στο πλαίσιο αυτό, διερευνώνται τα οφέλη της χρήσης μεταβιοτικών συμπληρωμάτων, των οποίων οι ευεργετικές επιδράσεις στην ρύθμιση της φλεγμονής, σε συνδυασμό με το αντιοξειδωτικό δυναμικό τους, ενδέχεται να επιφέρουν ύφεση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον EIMD. Η συμπληρωματική χορήγηση μεταβιοτικών πιθανώς να βελτιώνει την απόδοση στην άσκηση, να καθυστερεί την κόπωση και να επιταχύνει την αποκατάσταση του EIMD που σχετίζεται με οξειδωτικό στρες, μέσω της τροποποίησης του εντερικού μικροβιώματος προς όφελος των βακτηρίων που προάγουν αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς, αν και τα διαθέσιμα δεδομένα είναι μέχρι στιγμής ελάχιστα.

Παρόλα αυτά, υπάρχουν ενδείξεις σχετικά με την ικανότητα βακτηριακών μεταβολιτών που διατίθενται στην μορφή μεταβιοτικών συμπληρωμάτων, όπως τα SCFAs και οι EPS, να συμβάλλουν στην αποκατάσταση του μυϊκού τραυματισμού μετά από άσκηση. Συγκεκριμένα, τα SCFAs λειτουργούν ως καύσιμο για τα κολοκύτταρα, συμβάλλοντας στην διατήρηση της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού, με αποτέλεσμα ελάττωση της φλεγμονής και αναστολή της απελευθέρωσης φλεγμονωδών κυτοκινών. Μέσω αυτών των μηχανισμών, συμμετέχουν στην ρύθμιση της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας των κυττάρων, γεγονός που συνδέεται με ενίσχυση της ανανέωσης των μυών, μείωση του

μυϊκού πόνου και βελτιωμένη προσαρμοστικότητα μετά την προπόνηση (Mach, N., & Fuster-Botella, 2017; Huang et al., 2019). Ως εκ τούτου, η χορήγηση μεταβιοτικών εμπλουτισμένα με SCFAs ενδέχεται να έχει άμεση λειτουργική επίδραση σε δείκτες απόδοσης και μυϊκής αποκατάστασης, μειώνοντας την φλεγμονή και τα συμπτώματα που σχετίζονται με οξειδωτικό στρες.

Μια πρόσφατη μελέτη των Singh et al. εξέτασε την επίδραση της ουρολιθίνης Α (UA), ενός μεταβιοτικού μεταβολίτη του εντερικού μικροβιώματος, στην μυϊκή λειτουργία και μιτοχονδριακή δραστηριότητα μετά την άσκηση (Singh et al., 2022). Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση της μυϊκής δύναμης και των παραμέτρων φυσικής απόδοσης των συμμετεχόντων που έλαβαν το συμπλήρωμα UA, ενώ παρατηρήθηκε επίσης ελάττωση των δεικτών φλεγμονής στο πλάσμα (Εικόνα 61). Η ενίσχυση της μιτοχονδριακής λειτουργίας συσχετίστηκε με ελάττωση της συσσώρευσης ελεύθερων ριζών, ενώ παράλληλα προκάλεσε μείωση των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-1β και ο TNF-α. Τα ευρήματα αυτά υπογραμμίζουν την σύνδεση της βελτιωμένης μυϊκής λειτουργίας με την μείωση του οξειδωτικού στρες και την υποχώρηση της φλεγμονής (Singh et al., 2022).



Εικόνα 61. Ευεργετικές επιδράσεις της χορήγησης UA.

Πηγή: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00223-023-01145-5>

Το 2022, οι C.C. Lee et al. συνέκριναν τις επιπτώσεις χορήγησης του στελέχους *Lactiplantibacillus plantarum* TWK10 (προβιοτικό) με αυτές ενός ίδιου στελέχους που είχε θανατωθεί με θερμότητα (μεταβιοτικό) στη ρύθμιση της εντερικής μικροχλωρίδας και στα συμπτώματα του μυϊκού τραυματισμού (Lee C.C. et al., 2022). Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική επίδραση τόσο των ζωντανών όσο και των θερμικά νεκρωμένων κυττάρων στην σωματική απόδοση και μυϊκή προσαρμογή μετά την άσκηση, ενώ αξιοσημείωτο εύρημα αποτέλεσε η αυξημένη αποτελεσματικότητα του θανατωμένου στελέχους στην ελάττωση της φλεγμονής. Δεδομένης της άμεσης σύνδεσης της φλεγμονής και της υπερπαραγωγής ελεύθερων ριζών, το γεγονός αυτό υποδεικνύει την δυνατότητα των μεταβιοτικών να ρυθμίζουν το οξειδωτικό φορτίο, περιορίζοντας τα παθολογικά συμπτώματα του EIMD και βελτιστοποιώντας τους ρυθμούς αποκατάστασης (Lee C.C. et al., 2022).

Την ίδια περίοδο, η δημοσίευση των M.C. Lee et al. έδειξε ότι η χορήγηση θερμικά νεκρωμένων κυττάρων *Lactobacillus paracasei* PS23 επιτάχυνε την αποκατάσταση του μυϊκού τραυματισμού και οδήγησε σε μείωση της παραγωγής δεικτών φλεγμονής (Lee, Ho, Hsu, Huang, 2022). Τα θανατωμένα στελέχη επέφεραν σημαντική ελάττωση της απώλειας δύναμης σε σχέση με το εικονικό σκεύασμα, ενώ παράλληλα συσχετίστηκαν με βελτιωμένη αποκατάσταση και μείωση των συμπτωμάτων κόπωσης, σε σύγκριση με τα ζωντανά κύτταρα του ίδιου στελέχους. Όσον αφορά την αξιολόγηση της φλεγμονής, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση *Lactobacillus paracasei* PS23 τόσο ως προβιοτικό, όσο και ως μεταβιοτικό επιβράδυνε την αύξηση της κρεατινικής κινάσης (CK) και της μυοσφαιρίνης μετά την προπόνηση, βιοδείκτες που σχετίζονται με βλάβη των σκελετικών μυών (Sorichter, Puschendorf, Mair, 1999; M.C. Lee et al., 2022). Αναφορικά με την επίδραση των συμπληρωμάτων στο οξειδωτικό στρες, τόσο η προβιοτική όσο και η μεταβιοτική μορφή του *Lactobacillus paracasei* PS23 επέφερε μείωση της λιπιδικής υπεροξειδωσης και συνολική ενίσχυση της αντιοξειδωτικής ικανότητας μετά την άσκηση (M.C. Lee et al., 2022).

Συνοψίζοντας, τα διαθέσιμα δεδομένα που συνδέουν την επίδραση των μεταβιοτικών στην αποκατάσταση του μυϊκού τραυματισμού και στην τροποποίηση της ανοσολογικής απόκρισης υποδεικνύουν έμμεσα την ταυτόχρονη ενίσχυση της αντιοξειδωτικής ικανότητας, δεδομένης της στενής σχέσης μεταξύ φλεγμονής και οξειδωτικού στρες μετά

την άσκηση. Περισσότερη έρευνα είναι αναγκαία προκειμένου να αποσαφινιστεί ο ρόλος της συμπληρωματικής χορήγησης μεταβιοτικών στις φλεγμονώδεις και οξειδωτικές αλλαγές που σχετίζονται με την άσκηση, και η πιθανή αξία των μεταβιοτικών στην βελτίωση της αθλητικής ικανότητας.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

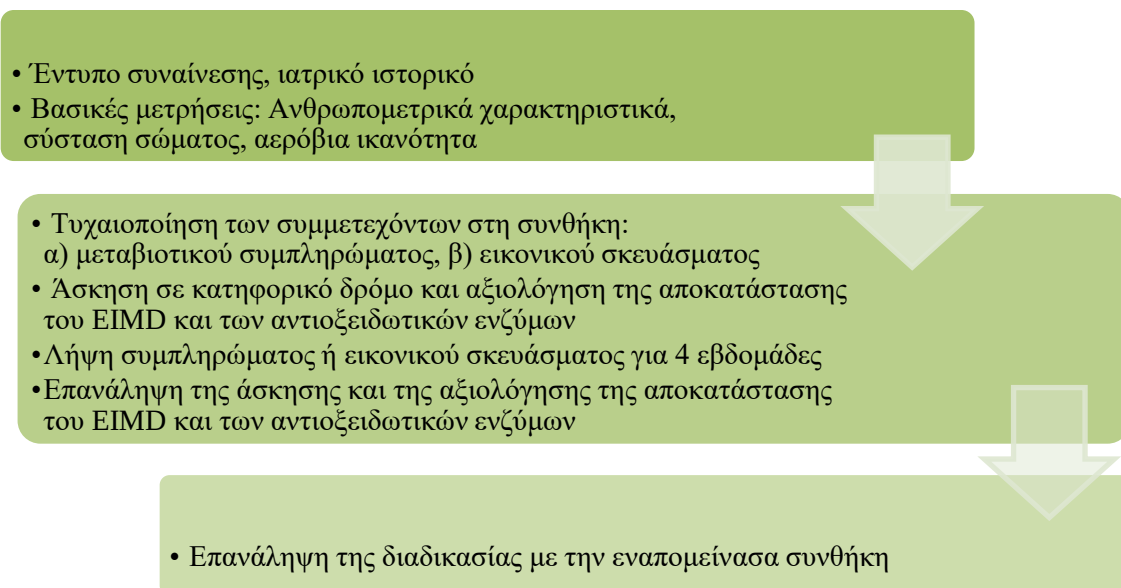
3.1 Συμμετέχοντες

Σύμφωνα με προκαταρκτική ανάλυση ισχύος (πιθανότητα λάθους 0.05, και στατιστική ισχύ 80%), ένα συνολικό δείγμα 8-10 ατόμων θεωρείται ικανοποιητικό για την ανίχνευση στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων. Η ανάλυση ισχύος βασίστηκε στα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών σε δείκτες ασκησιογενούς φλεγμονής και απόδοσης μετά από συμπληρωματική λήψη μεταβιοτικών (Cheng et al., 2023; C. C. Lee et al., 2022; M. C. Lee et al., 2022). Έτσι, στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 12 άτομα (8 γυναίκες και 4 άνδρες). Τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη ήταν τα εξής: α) Ηλικία 18 – 45 ετών, β) Ενεργά δραστήρια άτομα, γ) Απουσία μυοσκελετικών τραυματισμών (>6 μήνες), δ) Αποχή από λήψη συμπληρωμάτων διατροφής ή αντιφλεγμονωδών φαρμάκων(> 6 μήνες), ε) Αποχή από άσκηση με έκεντρο περιεχόμενο (≥ 3 ημέρες) πριν το πρωτόκολλο. Τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 3. Οι συμμετέχοντες, αφού ενημερώθηκαν για όλους τους κινδύνους και τα οφέλη, έδωσαν την έγγραφη συναίνεσή τους για την συμμετοχή τους στη μελέτη. Όλες οι διαδικασίες ήταν σύμφωνες με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι του 1964, όπως αναθεωρήθηκε το 2013. Η εκπόνηση της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού (1-14/04.12.2024, αρ. πρωτ.: 2489), του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Το πρωτόκολλο της μελέτης έχει εγγραφεί στο Διεθνές καταθετήριο κλινικών μελετών ClinicalTrials.gov, με NCT 06417671.

3.2 Σχεδιασμός μελέτης

Ο πειραματικός σχεδιασμός της μελέτης παρουσιάζεται στην Εικόνα 1. Η μελέτη ήταν διασταυρούμενη, διπλά τυφλή, με συνθήκη ελέγχου και πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Βιοχημείας, Φυσιολογίας και Διατροφής της Άσκησης (SmArT Lab), του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Πριν την έναρξη της μελέτης οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τη διαδικασία, συμπλήρωσαν ιατρικό ιστορικό και υπέγραψαν το έντυπο συναίνεσης. Πριν από τη μελέτη πραγματοποιήθηκαν βασικές μετρήσεις: ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά [σωματικό

βάρος (ΣΒ), σωματικό ύψος (ΣΥ)], σωματική σύσταση, αερόβια ικανότητα (VO_{2max}). Τουλάχιστον 3 ημέρες μετά τις βασικές μετρήσεις, οι συμμετέχοντες πραγματοποίησαν ένα πρωτόκολλο κατηφορικού δρόμου σε δαπεδοεργόμετρο με κλίση 15%, ακολουθούμενο από μέγιστη δοκιμασία σε επίπεδο δρόμο έως την εξάντληση. Πριν, στις 24, 48, και 72 ώρες μετά την άσκηση αξιολογήθηκε η δραστηριότητα αντιοξειδωτικών ενζύμων (καταλάση, αναγωγή της γλουταθειόνης). Στη συνέχεια οι συμμετέχοντες έλαβαν για 4 εβδομάδες με τυχαιοποιημένη σειρά: α) συμπλήρωμα μεταβιοτικών (συνθήκη postbiotics, PB) και β) εικονικό σκεύασμα (συνθήκη placebo, PL) και επανέλαβαν την παραπάνω διαδικασία. Μεταξύ των δύο συνθηκών, μεσολάβησε διάστημα έκπλυσης τριών εβδομάδων. Η τυχαιοποίηση των συνθηκών πραγματοποιήθηκε μέσω δημιουργίας τυχαίων ομάδων με λογισμικό που είναι διαθέσιμο στο διαδίκτυο (Random.org).



Εικόνα 62. Πειραματικός σχεδιασμός της μελέτης.

3.3 Αιμοληψίες

Δείγματα αίματος (10 mL) συλλέχθηκαν από τη βασιλική φλέβα σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες (Deli 2017). Για το ερυθροκυτταρικό αιμόλημα (RBCL), το αίμα συλλέχθηκε σε σωλήνες που περιέχουν αντιπηκτικό παράγοντα (EDTA), φυγοκεντρήθηκε στα 1370 x g για 10 λεπτά στους 4° C και αφαιρέθηκε το πλάσμα, τα αιμοπετάλια και τα λευκοκύτταρα. Στη συνέχεια, αφού πραγματοποιήθηκε λύση των ερυθροκυττάρων με την προσθήκη ίσης ποσότητας απεσταγμένου νερού και έντονης ανάδευσης, τα ερυθροκύτταρα φυγοκεντρήθηκαν στα 4000 x g για 15 λεπτά στους 4° C και συλλέχθηκε το υπερκείμενο για την ανάλυση της καταλάσης και της αναγωγάσης της γλουταθειόνης. Το RBCL κατανεμήθηκε σε ισόποσες ποσότητες σε σωλήνες τύπου Eppendorf σε και αποθηκεύτηκε στους -80° C, ενώ τα αποψύχθηκε μόνο μία φορά πριν από την ανάλυση. Κάθε δείγμα αναλύθηκε δύο φορές.

3.4 Πρωτόκολλο άσκησης

Το πρωτόκολλο άσκησης αποτελούνταν από 45 λεπτά κατηφορικό τρέξιμο σε δαπεδοεργόμετρο με κλίση 15%, σε ένταση ~70% της VO_{2max} (~80% της $K\Sigma_{max}$), ακολουθούμενο από μέγιστη δοκιμασία (~95% $K\Sigma_{max}$) σε επίπεδο μέχρι εξάντλησης.

3.5 Συμπληρωματική χορήγηση μεταβιοτικού συμπληρώματος

Οι συμμετέχοντες έλαβαν για 4 εβδομάδες είτε μία κάψουλα των 50 mg/ημέρα που περιείχε 10 mg του θερμικά-θανατωμένου μεταβιοτικού στελέχους *Lactobacillus Plantarum* L-137 και 40 mg άλευρο ρυζιού (Immuno-LP20, Swanson, House Foods Group, Inc), είτε μία κάψουλα των 50 mg/ημέρα εικονικού σκευάσματος (λακτόζη). Η συγκεκριμένη δοσολογία επιλέχθηκε με βάση προηγούμενες μελέτες (Hirose et al., 2006; Tanaka et al., 2020). Οι κάψουλες του μεταβιοτικού συμπληρώματος και του εικονικού σκευάσματος ήταν πανομοιότυπες (όψη, οσμή, γεύση), έτσι ώστε οι συμμετέχοντες αλλά και οι ερευνητές να μην μπορούν να καταλάβουν πότε ελάμβαναν το συμπλήρωμα ή το εικονικό σκεύασμα.

3.6 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και σωματική σύσταση

Η μέτρηση του σωματικού ύψους πραγματοποιήθηκε σε βαθμονομημένο ζυγό με αναστημόμετρο (Beam Balance-Stadiometer, Seca, Vogel & Halke, Hamburg, Germany) με ακρίβεια μισού εκατοστού (0,5 cm) με τους συμμετέχοντες να φορούν όσο το δυνατόν λιγότερα ρούχα και χωρίς παπούτσια. Η σωματική μάζα των συμμετεχόντων αξιολογήθηκε σε βαθμονομημένο ζυγό με αναστημόμετρο (Beam Balance-Stadiometer, Seca, Vogel & Halke, Hamburg, Germany), σύμφωνα με προηγούμενη μελέτη (Poulios et al., 2018) με ακρίβεια μισού κιλού (0,5 kg) με τους συμμετέχοντες να φορούν όσο το δυνατόν λιγότερα ρούχα και χωρίς παπούτσια. Ο ΔΣΜ υπολογίστηκε από την εξίσωση $\Delta\text{ΣΜ (kg/m}^2\text{)} = \text{σωματικό βάρος (σε κιλά, kg)}/\text{ύψος}^2 \text{ (σε μέτρα, m)}$.

Η αξιολόγηση της αερόβιας ικανότητας πραγματοποιήθηκε, μέσω του προσδιορισμού της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου ($\text{VO}_{2\text{max}}$), σε δαπεδοεργόμετρο (Stex 8025 T, Korea). Σε πρωτόκολλο σταδιακά αυξανόμενης έντασης, η αρχική ταχύτητα ορίστηκε στα 7-8 Km/h και αυξανόταν κατά 0,5 Km/h για κάθε 1 λεπτό μέχρι την εξάντληση. Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης γινόταν καταγραφή της κατανάλωσης O_2 και παραγωγής CO_2 μέσω φορητού αναλυτή αερίων (PNOE) ο οποίος βαθμονομούνταν πριν από κάθε αξιολόγηση και της ΚΣ μέσω τηλεμετρίας (Polar Tester S610TM, Electro Oy, Finland). Η $\text{VO}_{2\text{max}}$ επιτυγχάνονταν όταν πληρούνταν τουλάχιστον 3 από τα παρακάτω κριτήρια: α) αύξηση στην $\text{VO}_2 < 2\text{ml/kg/min}$, β) αναπνευστικό πηλίκο $> 1,10$, γ) ΚΣ σε εύρος 10 bpm από την προβλεπόμενη με βάση την ηλικία ΚΣ_{max} (Gellish et al., 2007), δ) εξάντληση.

3.7 Ασκησιογενής μυϊκός τραυματισμός – Καθυστερημένος μυϊκός πόνος (DOMS)

Ο DOMS αξιολογήθηκε μέσω ψηλάφησης στη γαστέρα των εκτεινόντων (EM) των δύο ποδιών, αφού προηγήθηκαν τρεις επαναλήψεις της κίνησης του καθίσματος 90° . Η υποκειμενική αίσθηση του πόνου καταγράφηκε σε κλίμακα από το 1 έως το 10 (1 = καθόλου πόνος, 10 = εξαιρετικός πόνος).

3.8 Δραστικότητα αντιοξειδωτικών ενζύμων

Η δραστικότητα της καταλάσης και της αναγωγάσης της γλουταθειόνης, αξιολογήθηκε σε σπεκτοφωτόμετρο (HITACHI, U-1900) σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες (Aebi 1984; Smith 1988).

4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικής κατανομής του δείγματος με Shapiro Wilk test. Οι μεταβλητές καταλάση και της αναγωγή της γλουταθειόνης δεν παρουσίασαν κανονική κατανομή και αναλύθηκαν με μη παραμετρικά τεστ Friedman και Wilcoxon και Kruskal-Wallis και Mann-Whitney, προκειμένου να ανιχνευθούν πιθανές διαφορές στη μεταβολή δεικτών ασκησιογενούς μυϊκού τραυματισμού και αντιοξειδωτικών ενζύμων μεταξύ των δύο συνθηκών (μεταβιοτικό συμπλήρωμα και εικονικό σκεύασμα). Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0.05$. Όλα τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι $\pm$ τυπική απόκλιση ($M \pm SD$). Για την στατιστική επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (IBM SPSS Statistics, version 27).

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Το t-test για εξαρτημένα δείγματα έδειξε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων πριν από κάθε συνθήκη. Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων σε ηρεμία, πριν από κάθε παρέμβαση, παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων πριν από κάθε συνθήκη.		
	Μεταβιοτικό συμπλήρωμα	Εικονικό σκεύασμα
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά		
Ηλικία (έτη)	26,0 ± 5	26,1 ± 5
Σωματική μάζα (kg)	67,4 ± 15,5	67,4 ± 15,8
Σωματικό ύψος (m)	1,68 ± 0,1	1,68 ± 0,1
ΔΣΜ (kg/m ²)	23,5 ± 3,7	23,5 ± 4,0
Δείκτες απόδοσης		
VO _{2max} (ml/kg/min)	45,1 ± 7,4	45,3 ± 6,5
Σημείωση: Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση (M±SD).		
ΔΣΜ: Δείκτης σωματικής μάζας. VO _{2max} : Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου.		

5.2 Επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης μεταβιοτικών στη δραστικότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων, σε ηρεμία

Καταλάση

Τα μη παραμετρικά τεστ Friedman και Wilcoxon και Kruskal-Wallis και Mann-Whitney έδειξαν ότι υπάρχει σημαντική επίδραση του μεταβιοτικού συμπληρώματος στη δραστικότητα της καταλάσης σε ηρεμία.

Συγκεκριμένα, στη συνθήκη του μεταβιοτικού συμπληρώματος, η δραστικότητα της καταλάσης αυξήθηκε κατά 22,4% μετά από 4 εβδομάδες συγκριτικά με τα βασικά επίπεδα ($z = -2.510$, $p = 0.012$). Αντίθετα, στη συνθήκη του εικονικού σκευάσματος παρατηρήθηκε μη-σημαντική μείωση στη δραστικότητα της καταλάσης κατά 13,0% μετά από 4 εβδομάδες συγκριτικά με τα βασικά επίπεδα ($z = -1.804$, $p = 0.071$).

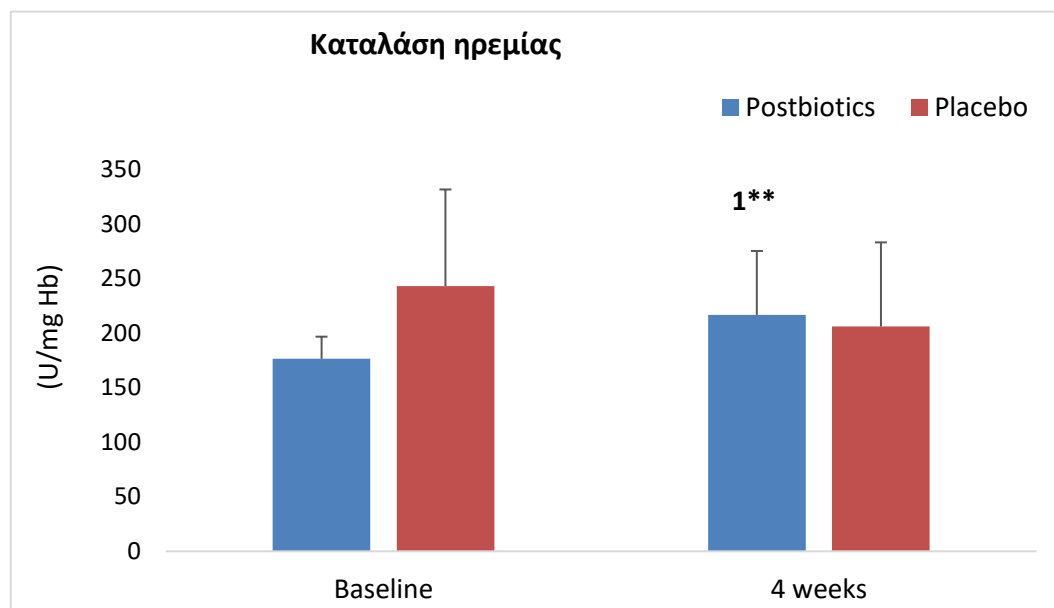
Η μεταβολή στη δραστικότητα και της καταλάσης σε ηρεμία μετά από 4 εβδομάδες συμπληρωματικής λήψης μεταβιοτικού συμπληρώματος έναντι εικονικού σκευάσματος, παρουσιάζεται στο Σχήμα 1, καθώς και στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Μεταβολή των αντιοξειδωτικών ενζύμων μετά τη συμπληρωματική χορήγηση μεταβιοτικών και εικονικού σκευάσματος σε ηρεμία.

	Μεταβιοτικό συμπλήρωμα		Εικονικό σκεύασμα	
	Πριν	4 εβδομάδες	Πριν	4 εβδομάδες
Καταλάση (U/mg Hb)	176.7 ± 20.3	216.9 ± 58.6 ^{1*}	243.4 ± 88.6	206.2 ± 77.2
Αναγωγή γλουταθειόνης (U/g Hb)	0.104 ± 0.04	0.123 ± 0.06	0.113 ± 0.02	0.120 ± 0.04

Παρατηρήσεις: Οι τιμές παρουσιάζονται ως Μέσος όρος ± Τυπική απόκλιση (M±SD).

¹Διαφορετικό μεταξύ πριν και 4 εβδομάδες στην ίδια συνθήκη. ²Διαφορετικό μεταξύ συνθηκών στην ίδια χρονική στιγμή. $P < 0.05$. $**p < 0.01$.

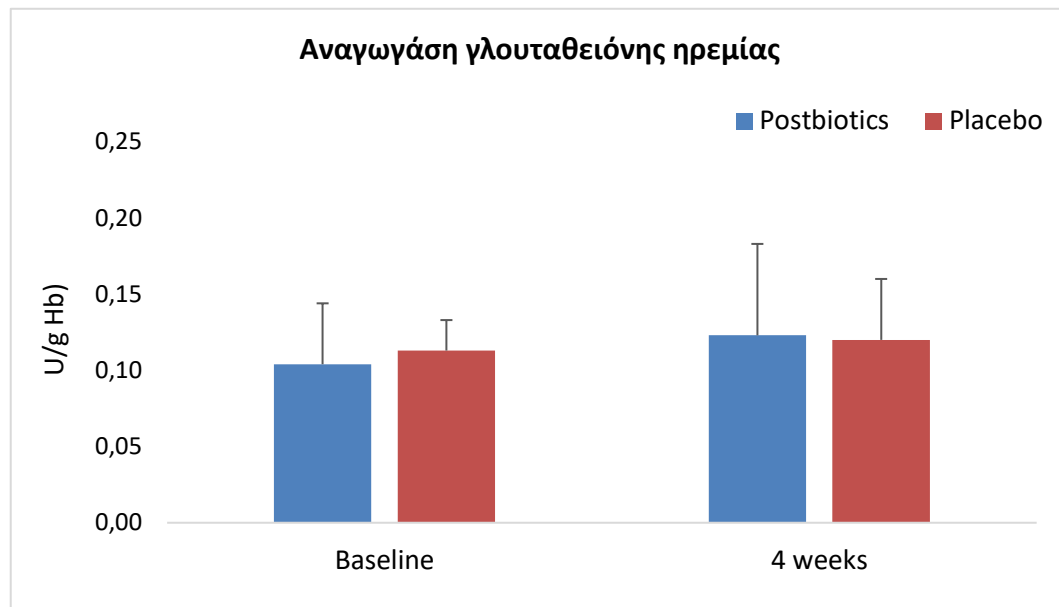


Σχήμα 1. Δραστικότητα καταλάσης σε ηρεμία, πριν και 4 εβδομάδες μετά τη λήψη μεταβιοτικού συμπληρώματος και εικονικού σκευάσματος. ¹Διαφορετικό συγκριτικά με τα βασικά επίπεδα στην ίδια συνθήκη. **p<0.01.

Αναγωγή της γλουταθειόνης

Τα μη παραμετρικά τεστ Friedman και Wilcoxon και Kruskal-Wallis και Mann-Whitney έδειξαν ότι υπάρχει μία τάση για επίδραση του μεταβιοτικού συμπληρώματος στη δραστικότητα της GR σε ηρεμία. Συγκεκριμένα, στη συνθήκη του μεταβιοτικού συμπληρώματος, η δραστικότητα της GR ήταν υψηλότερη κατά 18% μετά από 4 εβδομάδες συγκριτικά με πριν τη χορήγηση (Pre: 0.104 ± 0.044 έναντι Post: 0.123 ± 0.062 , $z = -1.845$, $p = 0.065$), όμως αυτή η μεταβολή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στη συνθήκη του εικονικού σκευάσματος δεν σημειώθηκε σημαντική μεταβολή μετά από 4 εβδομάδες συγκριτικά με τα βασικά επίπεδα (Pre: 0.113 ± 0.019 έναντι Post: 0.120 ± 0.037 , $z = -0.236$, $p = 0.814$). Επιπλέον, η δραστικότητα της GR ήταν παρόμοια μεταξύ των συνθηκών πριν και 4 εβδομάδες μετά τη λήψη.

Η μεταβολή στη δραστικότητα και της GR σε ηρεμία μετά από 4 εβδομάδες συμπληρωματικής λήψης μεταβιοτικού συμπληρώματος έναντι εικονικού σκευάσματος, παρουσιάζεται στην Σχήμα 2, καθώς και στον Πίνακα 4.



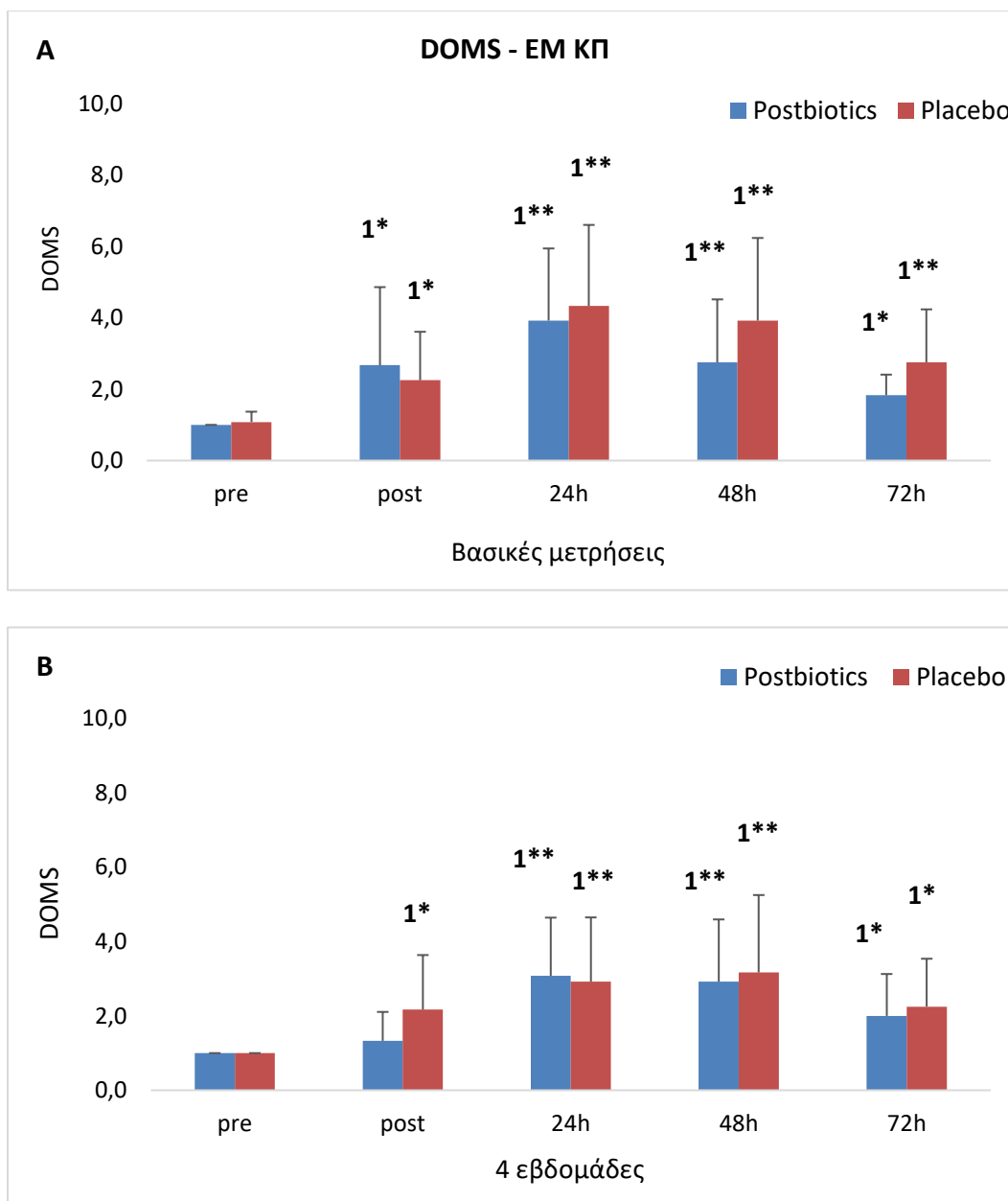
Σχήμα 2. Δραστικότητα αναγωγής γλουταθειόνης σε ηρεμία, πριν και 4 εβδομάδες μετά τη λήψη μεταβιοτικού συμπληρώματος και εικονικού σκευάσματος.

5.3 Επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης μεταβιοτικών στον ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό, κατά την αποκατάσταση μετά από άσκηση σε κατηφορικό δρόμο

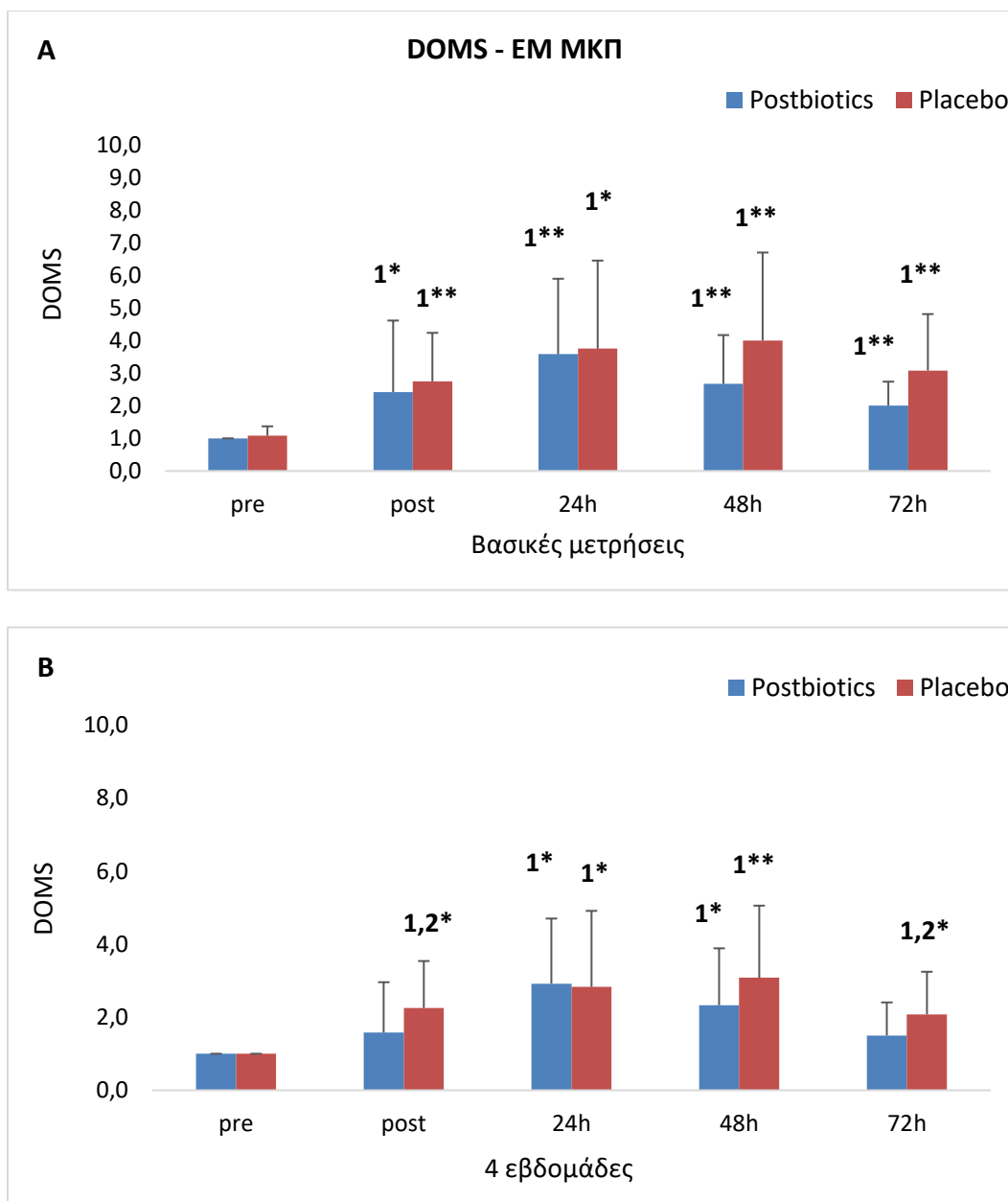
Τα μη παραμετρικά Friedman και Wilcoxon Signed Ranks Tests έδειξαν ότι η άσκηση σε κατηφορικό δρόμο οδήγησε σε ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό και στις δύο συνθήκες, όπως προκύπτει από τη μεταβολή του DOMS των δύο ποδιών κατά την αποκατάσταση μετά την άσκηση. Επιπλέον, η συμπληρωματική λήψη μεταβιοτικού συμπληρώματος για 4 εβδομάδες δεν διαφοροποίησε σημαντικά την απόκριση του DOMS, συγκριτικά με τη λήψη εικονικού σκευάσματος.

Συγκεκριμένα, ο DOMS στους EM και των δύο ποδιών, αυξήθηκε σε όλες τις χρονικές στιγμές μετά την άσκηση και στις δύο συνθήκες, τόσο στις βασικές όσο και στις επαναληπτικές μετρήσεις ($p < 0.05$).

Η μεταβολή στον DOMS στους EM των δύο ποδιών κατά την αποκατάσταση μετά την άσκηση, πριν και μετά από 4 εβδομάδες λήψης μεταβιοτικού συμπληρώματος έναντι εικονικού σκευάσματος παρουσιάζεται στο Σχήμα 3 και Σχήμα 4.



Σχήμα 3. Καθυστερημένος μυϊκός πόνος (DOMS) των εκτεινόντων μηριαίων (ΕΜ) του κυρίαρχου ποδιού (ΚΠ) μετά την άσκηση σε κατηφορικό δρόμο, στις βασικές μετρήσεις (Α) και 4 εβδομάδες (Β) μετά τη λήψη μεταβιοτικού συμπληρώματος και εικονικού σκευάσματος.



Σχήμα 4. Καθυστερημένος μυϊκός πόνος (DOMS) των εκτεινόντων μηριαίων (EM) του μη-κυρίαρχου ποδιού (MKΠ) μετά την άσκηση σε κατηφορικό δρόμο, στις βασικές μετρήσεις (A) και 4 εβδομάδες (B) μετά τη λήψη μεταβιοτικού συμπληρώματος και εικονικού σκευάσματος.

5.4 Επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης μεταβιοτικών στην δραστικότητα αντιοξειδωτικών ενζύμων, κατά την αποκατάσταση μετά από άσκηση σε κατηφορικό δρόμο

Καταλάση

Τα μη παραμετρικά τεστ Friedman και Wilcoxon καθώς και Kruskal-Wallis και Mann-Whitney έδειξαν ότι η άσκηση σε κατηφορικό δρόμο οδήγησε σε σημαντικές μεταβολές στη δραστικότητα της καταλάσης κατά την αποκατάσταση συγκριτικά με τα επίπεδα ηρεμίας, και στις δύο συνθήκες. Επιπλέον, η λήψη του μεταβιοτικού συμπληρώματος για 4 εβδομάδες, διαφοροποίησε τη μεταβολή στη δραστικότητα της καταλάσης κατά την αποκατάσταση μετά την άσκηση, συγκριτικά με τη λήψη εικονικού σκευάσματος.

Στη συνθήκη του μεταβιοτικού συμπληρώματος, η δραστικότητα της καταλάσης αυξήθηκε στις βασικές μετρήσεις (πριν τη λήψη συμπληρώματος) στις 24 ώρες (214.9 ± 68.0 , $z = -2.118$, $p = 0.034$) και 48 ώρες (228.3 ± 74.3 , $z = -2.510$, $p = 0.012$) μετά την άσκηση, συγκριτικά με την ηρεμία ($176,7 \pm 20,3$), ενώ μετά από 4 εβδομάδες λήψης του μεταβιοτικού συμπληρώματος, η δραστικότητα της καταλάσης αυξήθηκε μόνο στις 24 ώρες (233.4 ± 69.5 , $z = -1.961$, $p = 0.050$) συγκριτικά με την ηρεμία (216.9 ± 58.6). Επιπλέον, η δραστικότητα της καταλάσης στις 24 ώρες μετά την άσκηση ήταν υψηλότερη, ενώ η ποσοστιαία μεταβολή %ΔChange στις 48 ώρες χαμηλότερη και προς την αντίθετη κατεύθυνση μετά από 4 εβδομάδες λήψης του μεταβιοτικού συμπληρώματος, συγκριτικά με τις βασικές μετρήσεις (Βασικές μετρήσεις: 28.4% έναντι 4 εβδομάδων: -15.5%, $z = -3.002$, $p = 0.003$).

Στη συνθήκη του εικονικού σκευάσματος, η μεταβολή της δραστικότητας της καταλάσης μετά την άσκηση, ήταν παρόμοια μεταξύ των βασικών και επαναληπτικών μετρήσεων. Συγκεκριμένα, η δραστικότητα της καταλάσης αυξήθηκε μετά την άσκηση στις 48 ώρες, τόσο στις βασικές ($z = -2.040$, $p = 0.041$) όσο και στις επαναληπτικές μετρήσεις ($z = -2.353$, $p = 0.019$), συγκριτικά με την ηρεμία.

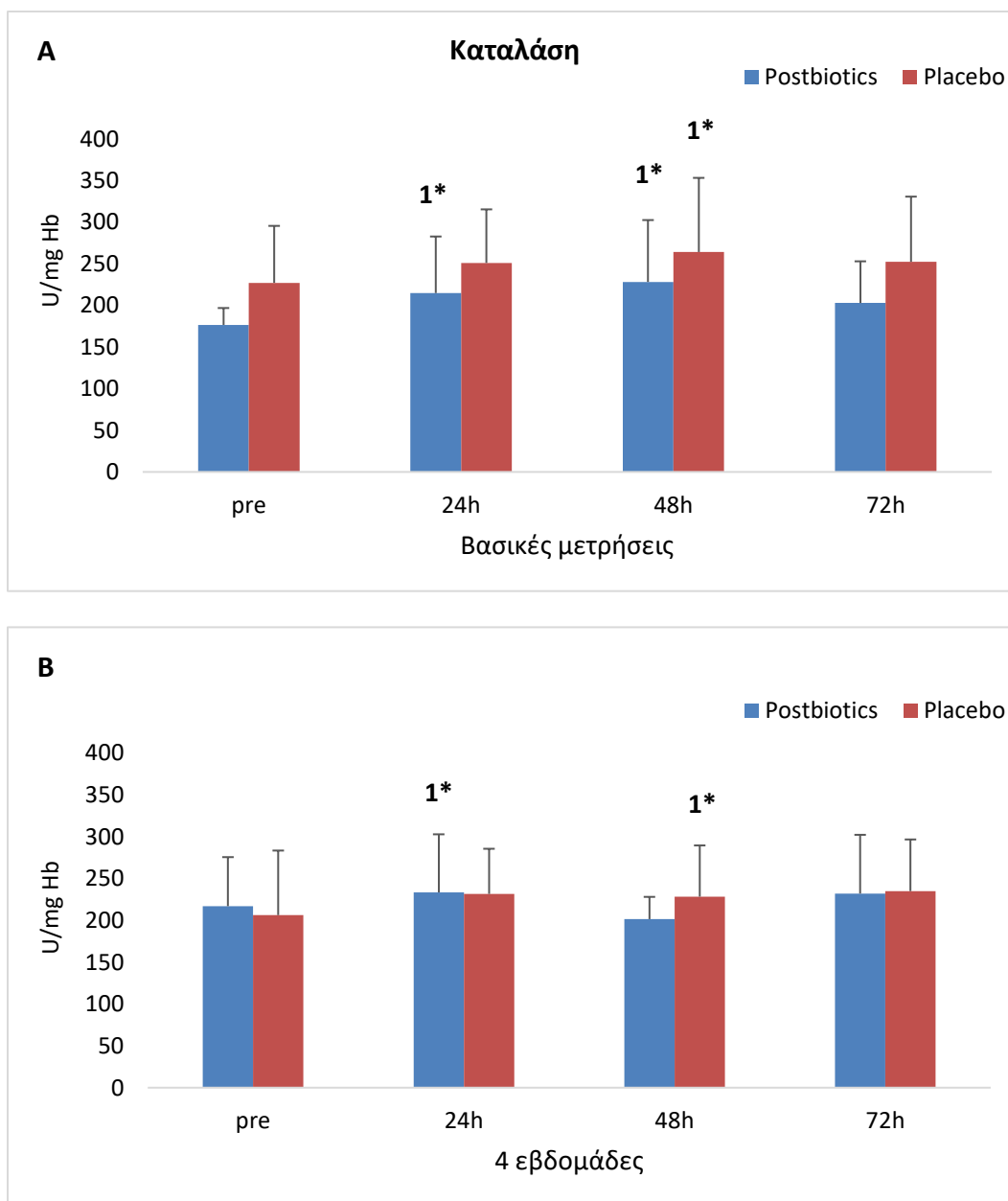
Επιπλέον, στις βασικές μετρήσεις, η μεταβολή στη δραστικότητα της καταλάσης ήταν παρόμοια μεταξύ των συνθηκών. Αντίθετα, η λήψη μεταβιοτικού συμπληρώματος για 4 εβδομάδες, οδήγησε σε χαμηλότερη και προς την αντίθετη κατεύθυνση ποσοστιαία μεταβολή %ΔChange στη δραστικότητα της καταλάσης στις 48 ώρες, συγκριτικά με τη

λήψη εικονικού σκευάσματος ($z = -2.540$, $p = 0.011$). Συγκεκριμένα, στη συνθήκη του μεταβιοτικού συμπληρώματος η δραστηριότητα της καταλάσης μειώθηκε κατά 3,7%, ενώ στη συνθήκη του εικονικού σκευάσματος αυξήθηκε κατά 15%.

Η μεταβολή στη δραστηριότητα και της καταλάσης κατά την αποκατάσταση μετά την άσκηση πριν και μετά από 4 εβδομάδες λήψης μεταβιοτικού συμπληρώματος έναντι εικονικού σκευάσματος παρουσιάζεται στον Πίνακα 5 και στο Σχήμα 5. Η ποσοστιαία μεταβολή %ΔChange στη δραστηριότητα της καταλάσης παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.

Πίνακας 5. Αποκατάσταση αντιοξειδωτικών ενζύμων μετά από άσκηση σε κατηφορικό δρόμο, πριν και 4 εβδομάδες μετά τη λήψη μεταβιοτικού συμπληρώματος και εικονικού σκευάσματος

<i>Μεταβιοτικό συμπλήρωμα</i>								
	Πριν				4 εβδομάδες			
	Pre	24 h	48 h	72 h	Pre	24 h	48 h	72 h
Καταλάση (U/mg Hb)	176.7 ± 20.3	214.9 ± 68.0 ^{1,2*}	228.3 ± 74.3 ^{1*}	202.9 ± 50.1	217.0 ± 58.6 ^{3*}	233.4 ± 69.5 ^{1*}	196.7 ± 31.3	232.0 ± 70.3
GR (U/g Hb)	0.104 ± 0.04	0.119 ± 0.07	0.114 ± 0.08	0.115 ± 0.07	0.123 ± 0.06	0.132 ± 0.09	0.128 ± 0.09	0.126 ± 0.08
<i>Εικονικό σκεύασμα</i>								
	Πριν				4 εβδομάδες			
	Pre	24 h	48 h	72 h	Pre	24 h	48 h	72 h
Καταλάση (U/mg Hb)	227.2 ± 68.5	251.1 ± 64.4	264.2 ± 89.1 ^{1*}	252.5 ± 78.3	206.3 ± 77.2	231.6 ± 54.0	228.3 ± 61.2 ^{1*}	234.9 ± 61.7
GR (U/g Hb)	0.113 ± 0.02	0.113 ± 0.03	0.126 ± 0.06	0.115 ± 0.05	0.120 ± 0.04	0.132 ± 0.06	0.131 ± 0.05	0.123 ± 0.06
Παρατηρήσεις: Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως M±SD. ¹ Διαφορετικό συγκριτικά με την ηρεμία στην ίδια συνθήκη. ² Διαφορετικό συγκριτικά με τις επαναληπτικές μετρήσεις στην ίδια χρονική στιγμή. ³ Διαφορετικό συγκριτικά με το εικονικό σκεύασμα στην ίδια χρονική στιγμή. *p<0.05.								

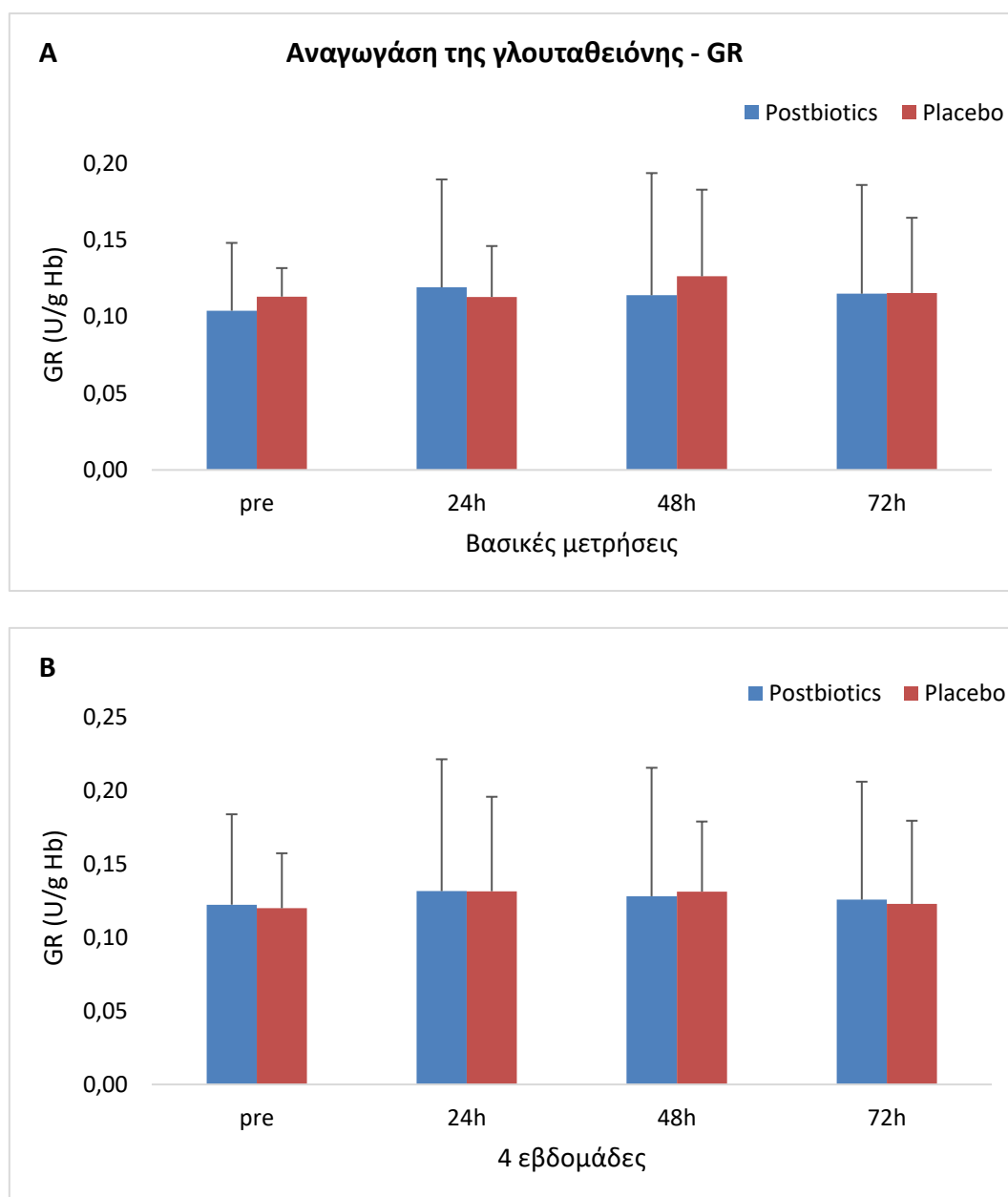


Σχήμα 5. Δραστικότητα καταλάσης μετά την άσκηση σε κατηφορικό δρόμο στις βασικές μετρήσεις (A) και 4 εβδομάδες (B) μετά τη λήψη μεταβιοτικού συμπληρώματος και εικονικού σκευάσματος.

Αναγωγή της γλουταθειόνης

Τα μη παραμετρικά τεστ Friedman και Wilcoxon καθώς και Kruskal-Wallis και Mann-Whitney έδειξαν ότι ανεξάρτητα από τη συνθήκη, η άσκηση δεν οδήγησε σε σημαντικές μεταβολές στη δραστικότητα της GR κατά την αποκατάσταση στις 24, 48 και 72 ώρες, συγκριτικά με τα επίπεδα πριν την άσκηση ($p>0.05$), τόσο στις βασικές μετρήσεις όσο και στις επαναληπτικές μετρήσεις 4 εβδομάδες μετά τη λήψη. Επιπλέον, η λήψη του μεταβιοτικού συμπληρώματος για 4 εβδομάδες, δεν οδήγησε σε σημαντική διαφοροποίηση στη μεταβολή της δραστικότητας της GR κατά την αποκατάσταση μετά από άσκηση σε κατηφορικό δρόμο (24, 48 και 72 ώρες), συγκριτικά με τη λήψη εικονικού σκευάσματος ($p>0.05$).

Η μεταβολή στη δραστικότητα και της GR κατά την αποκατάσταση μετά την άσκηση πριν και μετά από 4 εβδομάδες λήψης μεταβιοτικού συμπληρώματος έναντι εικονικού σκευάσματος παρουσιάζεται στον Πίνακα 5 και στο Σχήμα 6.



Σχήμα 6. Δραστικότητα αναγωγής της γλουταθειόνης μετά την άσκηση σε κατηφορικό δρόμο στις βασικές μετρήσεις (A) και 4 εβδομάδες (B) μετά τη λήψη μεταβιοτικού συμπληρώματος και εικονικού σκευάσματος.

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία εξετάστηκε η επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης του μεταβιοτικού βακτηρίου *Lactobacillus plantarum* L-137 στη δραστικότητα των ενδογενών αντιοξειδωτικών ενζύμων καταλάση και αναγωγή της γλουταθειόνης, μετά από ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό. Τα κυριότερα ευρήματα της μελέτης είναι τα εξής: α) η συμπληρωματική χορήγηση του μεταβιοτικού *Lactobacillus plantarum* L-137 για τέσσερις εβδομάδες, αυξάνει τη δραστικότητα της καταλάσης σε ηρεμία, β) η συμπληρωματική χορήγηση του μεταβιοτικού *Lactobacillus plantarum* L-137 για τέσσερις εβδομάδες, οδηγεί σε γρηγορότερη αποκατάσταση της καταλάσης μετά από ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό, γ) η συμπληρωματική χορήγηση του μεταβιοτικού *Lactobacillus plantarum* L-137 για τέσσερις εβδομάδες, δεν μεταβάλλει τη δραστικότητα της GR, τόσο σε ηρεμία, όσο και μετά από ασκησιογενή μυϊκό τραυματισμό.

Η ασυνήθιστη και έντονη οξεία άσκηση, ιδιαίτερα αν συμπεριλαμβάνει έκκεντρες συστολές, μπορεί να οδηγήσει σε EIMD που συνοδεύεται μεταξύ άλλων από οξειδωτικό στρες, DOMS και μείωση της απόδοσης (Proske & Morgan, 2001; Fatouros & Jamurtas, 2016). Τελευταία, τα βιοτικά συμπληρώματα χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο, τόσο για τη βελτίωση και ενίσχυση της υγείας (Tanaka, Hirose, Yamamoto, Yoshikai, Murosaki, 2020), όσο και για τη βελτίωση της απόδοσης και της μυϊκής αποκατάστασης μετά από EIMD (Sales & Reimer, 2023; Lee et al., 2022; Fu et al., 2021; Huang et al., 2019).

Συνεχώς αυξανόμενα δεδομένα υποδεικνύουν την ευεργετική επίδραση των προβιοτικών στη ρύθμιση της ασκησιογενούς φλεγμονής, στην μείωση των δεικτών μυϊκού τραυματισμού και στην βελτιστοποίηση της προσαρμογής μετά την άσκηση (Lee et al., 2022; Huang, Wei, Huang, Chen, Huang, 2019). Αντίστοιχες ενδείξεις υπάρχουν σχετικά με την επίδραση των μεταβιοτικών συμπληρωμάτων στην αποκατάσταση του EIMD, μέσω της συμβολής τους στην εξασθένηση των φλεγμονωδών αποκρίσεων και του οξειδωτικού φορτίου που προκαλείται από την άσκηση (Singh et al., 2022; Huang et al., 2019; Lee et al., 2022). Παρόλα αυτά, όσον αφορά στο οξειδωτικό στρες, η τρέχουσα βιβλιογραφία παραμένει ελλιπής, με περιορισμένες αναφορές να κάνουν λόγο για μείωση οξειδωτικών δεικτών κατόπιν χορήγησης θερμικά αδρανοποιημένων βακτηριακών στελεχών, μετά από έκκεντρη άσκηση.

Επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης του μεταβιοτικού *Lactobacillus plantarum* L-137 στα αντιοξειδωτικά ένζυμα σε ηρεμία

Στην παρούσα μελέτη, η χορήγηση μεταβιοτικού συμπληρώματος *L. plantarum* L-137 για τέσσερις εβδομάδες επέφερε σημαντική αύξηση στη δραστικότητα της καταλάσης ηρεμίας κατά 22,4%, ενώ αντίθετα, στη συνθήκη του εικονικού σκευάσματος παρατηρήθηκε μη σημαντική μείωση κατά 13%. Η καταλάση αποτελεί κύριο ένζυμο της αντιοξειδωτικής άμυνας του κυττάρου, καθώς καταλύει την μετατροπή του H_2O_2 σε O_2 και H_2O , αποτρέποντας την συσσώρευση των ROS. Η αυξημένη ενζυμική δραστικότητα που παρατηρήθηκε σε ηρεμία μετά από τις 4 εβδομάδες χορήγησης, αναδεικνύει την ευεργετική επίδραση του μεταβιοτικού συμπληρώματος στο βασικό προφίλ αντιοξειδωτικής ικανότητας των συμμετεχόντων, δημιουργώντας πιθανώς, ευνοϊκότερες συνθήκες για την εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών κατά την αποκατάσταση μετά την άσκηση. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με προηγούμενη μελέτη των Tanaka et al., (Tanaka et al., 2020), στην οποία η χορήγηση θερμικά αδρανοποιημένου *L. plantarum* L-137, το οποίο χρησιμοποιήθηκε και στην παρούσα μελέτη, μείωσε τη φλεγμονή και βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ σε υπέρβαρους ενήλικες, εύρημα που αναδεικνύει τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του *L. plantarum* L-137 και συνδέεται με την αύξηση του αντιοξειδωτικού δυναμικού σε συνθήκες ηρεμίας (Tanaka et al., 2020). Αντίστοιχες ευεργετικές δράσεις στην υγεία αναφέρονται επίσης και για άλλα μεταβιοτικά στελέχη. Ενδεικτικά, η συμπληρωματική χορήγηση του μεταβιοτικού *Bifidobacterium Breve* BB091109 βελτίωσε τα επίπεδα φλεγμονής και ενδοκρινικής λειτουργίας σε υγιείς γυναίκες (Motei et al., 2023).

Όσον αφορά στην GR, αν και παρατηρήθηκε αύξηση την δραστικότητα του ενζύμου σε ηρεμία μετά τη συμπληρωματική χορήγηση του μεταβιοτικού *L. plantarum* L-137, αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η GR είναι υπεύθυνη για την διατήρηση των επιπέδων της GSH, του κυριότερου ενδογενούς μη ενζυμικού αντιοξειδωτικού. Συγκεκριμένα, η GR ανακυκλώνει την GSH από την οξειδωμένη μορφή GSSG, καθώς αυτή καταναλώνεται από τα κύτταρα σε συνθήκες αυξημένου οξειδωτικού στρες για την εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών. Η δοσολογία που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, πιθανώς να ευθύνεται εν μέρει για την απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοροποίησης της δραστικότητας της GR σε συνθήκες ηρεμίας. Μεγαλύτερη δοσολογία ίσως απαιτείται ώστε να επιτευχθεί στατιστικά σημαντική

μεταβολή της δραστηριότητας της GR σε ηρεμία. Επίσης, σε αντίθεση με την καταλάση, η οποία αποτελεί ένζυμο «πρώτης γραμμής» άμυνας για την αποδόμηση του H_2O_2 , η GR συμμετέχει κυρίως στη διατήρηση της αναλογίας GSH/GSSG, και συνεπώς η δραστηριότητά της να ενισχύεται όταν απαιτείται παρατεταμένη αναγέννηση της GSH. Παρόμοια ευρήματα έχουν καταγραφεί και σε προηγούμενες μελέτες που εξέτασαν την επίδραση αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων, με τα ενδογενή ενζυμικά αντιοξειδωτικά να ανταποκρίνονται με διαφορετικό τρόπο σε κάθε παρέμβαση (Kochlik, Tilmau, Daniela, 2017). Στη μελέτη των Sweazea et al., η χορήγηση φυτικών συμπληρωμάτων σε υγιείς ενήλικες για δώδεκα εβδομάδες επέφερε αύξηση της καταλάσης στο πλάσμα, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή σε άλλα αντιοξειδωτικά ένζυμα (Sweazea, Johnston, Knurick, Bliss, 2016). Τα δεδομένα αυτά συνάδουν με τα ευρήματα της παρούσας εργασίας, αναδεικνύοντας διαφορετικούς μηχανισμούς απόκρισης των αντιοξειδωτικών ενζύμων σε εξωγενή ερεθίσματα, με την καταλάση να εμφανίζει υψηλότερη ευαισθησία σε σχέση με την GR. Μεταβολές στα ένζυμα του κύκλου της γλουταθειόνης, όπως φάνηκε μέσω αύξησης του λόγου GSH/GSSG, καταγράφηκαν σε κλινικό πληθυσμό μετά από προβιοτική χορήγηση διάρκειας οχτώ εβδομάδων (Akkasheh et al., 2015), προτείνοντας ότι οι μακροπρόθεσμες παρεμβάσεις, σε συνδυασμό με υψηλότερο υποκείμενο οξειδωτικό φορτίο, ενδεχομένως επιφέρουν πιο έντονες αλλαγές στους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς.

Επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης του μεταβιοτικού *Lactobacillus plantarum* L-137, στα αντιοξειδωτικά ένζυμα κατά την αποκατάσταση μετά από EIMD

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε η επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης μεταβιοτικού συμπληρώματος στην δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων σε διαφορετικές χρονικές στιγμές κατά το στάδιο της αποκατάστασης. Χρησιμοποιήθηκε ένα πρωτόκολλο άσκησης με τρέξιμο σε κατηφορικό δρόμο, μια μορφή άσκησης στην οποία κυριαρχεί η έκκεντρη δράση των μυών και οδηγεί σε EIMD (Jamurtas et al., 2013). Πράγματι, το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε οδήγησε σε EIMD, όπως προκύπτει από την αύξηση του DOMS έως και 72 ώρες μετά την άσκηση και στις δύο συνθήκες.

Σύμφωνα με το κλασσικό μοτίβο της μεταβολής της δραστηριότητας της καταλάσης μετά από EIMD, αυτή παρουσιάζει όψιμη αύξηση στις 48 – 72 ώρες μετά την άσκηση (Nikolaidis et al., 2007). Στην παρούσα μελέτη, η άσκηση κατηφορικού δρόμου επέφερε σημαντικές μεταβολές στη δραστηριότητα της καταλάσης και στις δύο συνθήκες, συγκριτικά με τα επίπεδα ηρεμίας. Η λήψη μεταβιοτικού συμπληρώματος για τέσσερις εβδομάδες διαφοροποίησε τη μεταβολή στη δραστηριότητα της καταλάσης κατά την αποκατάσταση μετά την άσκηση, συγκριτικά με τη λήψη εικονικού σκευάσματος. Συγκεκριμένα, ενώ στις βασικές μετρήσεις (πριν τη χορήγηση συμπληρώματος) η δραστηριότητα της καταλάσης αυξήθηκε στις 24 ώρες και παρέμεινε αυξημένη έως και τις 72 ώρες μετά την άσκηση, στις επαναληπτικές μετρήσεις (μετά από τη λήψη του μεταβιοτικού συμπληρώματος), η δραστηριότητα της καταλάσης ήταν αυξημένη μόνο στις 24 ώρες. Αντίθετα, στη συνθήκη του εικονικού σκευάσματος, τα επίπεδα της ενζυμικής δραστηριότητας ήταν παρόμοια πριν και μετά την παρέμβαση, η οποία παρέμεινε αυξημένη έως και 48 ώρες μετά την άσκηση. Η γρηγορότερη αποκατάσταση στη συνθήκη του μεταβιοτικού συμπληρώματος, πιθανώς να συνδέεται με την ενίσχυση της αντιοξειδωτικής άμυνας μέσω της καταλάσης που παρατηρήθηκε σε κατάσταση ηρεμίας, καθιστώντας τον οργανισμό σε καλύτερη «ετοιμότητα» για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των ελεύθερων ριζών που προκύπτουν από την άσκηση. Παράλληλα, η γρηγορότερη αποκατάσταση της δραστηριότητας της καταλάσης στη συνθήκη του μεταβιοτικού συμπληρώματος, αντανάκλα την αποτελεσματικότητα του *Lactobacillus plantarum* L-137 στην καταστολή του οξειδωτικού φορτίου που προηγήθηκε το πρώτο εικοσιτετράωρο μετά την άσκηση και στην ταχύτερη επαναφορά της οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης, γεγονός που μακροπρόθεσμα ενδεχομένως να επιφέρει βελτίωση της προσαρμοστικής ικανότητας του αθλούμενου.

Όσον αφορά στην αναγωγή της γλουταθειόνης, η άσκηση κατηφορικού δρόμου δεν επέφερε στατιστικά σημαντικές μεταβολές στην δραστηριότητα της GR συγκριτικά με τα επίπεδα ηρεμίας, ενώ επίσης δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφοροποίηση στην απόκριση της GR μεταξύ των δύο συνθηκών. Η έλλειψη διαφορών στα επίπεδα της GR μετά την άσκηση τόσο πριν όσο και μετά από κάθε παρέμβαση πιθανώς να οφείλεται στην ένταση του EIMD που προκλήθηκε από το πρωτόκολλο άσκησης που χρησιμοποιήθηκε. Όπως προκύπτει από τη μεταβολή του DOMS, το κατηφορικό τρέξιμο επέφερε μέτριας έντασης EIMD, ο οποίος μπορεί να ήταν επαρκής στην ενεργοποίηση της καταλάσης, όχι όμως και για την απόκριση της GR. Προηγούμενες

μελέτες αξιοποίησαν πρωτόκολλα πλειομετρικών/κατακόρυφων δοκιμασιών για την επίτευξη υψηλού βαθμού EIMD, επιφέροντας σημαντικές αυξήσεις σε δείκτες μυϊκής φλεγμονής μετά την άσκηση (Huang et al., 2021; M. C Lee et al., 2021; M. C. Lee et al., 2022). Οι Nikolaidis et al. εφάρμοσαν μία συνεδρία 75 έκκεντρων συστολών των καμπτηρών του γόνατος, με όλους του δείκτες μυϊκής βλάβης, συμπεριλαμβανομένου του DOMS, να παρουσιάζουν αύξηση (Nikolaidis et al., 2007). Ως εκ τούτου, οι ερευνητές κατέγραψαν σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα του οξειδωτικού στρες, με το ασκησιογενές ερέθισμα να επιφέρει μείωση της αναλογίας GSH/GSSG (Nikolaidis et al., 2007). Στη μελέτη των Paschalis et al., η εκτέλεση πρωτοκόλλου έκκεντρης άσκησης των εκτεινόντων μυών του γόνατος είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές αλλαγές στους δείκτες οξειδωτικού στρες στο αίμα, με τα ευρήματα να αναφέρουν μείωση του λόγου GSH/GSSG, και παράλληλα αύξηση της καταλάσης (Paschalis et al., 2007). Από την άλλη, σε έρευνες που περιλάμβαναν ήπιας μορφής σωματική δραστηριότητα ή λιγότερο παρατεταμένη άσκηση, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές ενζύμων του συστήματος της γλουταθειόνης στο αίμα των συμμετεχόντων (Marin et al., 1990). Τα δεδομένα αυτά προτείνουν ότι οι αλλαγές στη δραστικότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων ως απόκριση στο οξειδωτικό στρες μετά την άσκηση εξαρτώνται άμεσα από την ένταση του EIMD, με πιο απαιτητικά πρωτόκολλα να οδηγούν σε μεγαλύτερο βαθμό φλεγμονής και υψηλότερο οξειδωτικό φορτίο. Στην παρούσα εργασία, η απουσία διαφοροποίησης στην ενζυμική δραστικότητα της GR ενδεχομένως αντανakλά ηπιότερη αύξηση του οξειδωτικού στρες κατά την αποκατάσταση, μειώνοντας την ανάγκη για ενίσχυση του ρυθμού ανακύκλωσης της GSH από την GR. Στο γεγονός αυτό πιθανώς συνέβαλε και η πρόωμη αύξηση της καταλάσης που παρατηρήθηκε ως απάντηση στο ασκησιογενές ερέθισμα, καθιστώντας το ήδη μειωμένο οξειδωτικό φορτίο διαχειρίσιμο, ιδίως μετά την μεταβιοτική παρέμβαση. Συνολικά, η GR φαίνεται να εμφανίζει μεγαλύτερη σταθερότητα σε σχέση με άλλα αντιοξειδωτικά, όπως η καταλάση, που ενδεχομένως αποτελεί πιο «ευαίσθητο» ή πρόωμο σκέλος της αντιοξειδωτικής άμυνας, καθώς ενεργοποιείται άμεσα, ακόμα και σε πιο ήπιες αλλαγές της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας. Το υψηλότερο κατώφλι απόκρισης των ενζύμων του κύκλου της γλουταθειόνης επιβεβαιώνεται και από έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε κλινικό πληθυσμό, με την αναγωγή της γλουταθειόνης να παρουσιάζει αύξηση μετά την άσκηση μόνο σε σοβαρά παχύσαρκα άτομα (Accattato et al, 2017), υποδηλώνοντας πως το ένζυμο απαντά κυρίως σε έντονο και παρατεταμένο οξειδωτικό φορτίο. Το γεγονός αυτό αιτιολογεί την έλλειψη σαφούς

διαφοροποίησης της δραστηριότητας της GR ακόμα και μετά την μεταβιοτική παρέμβαση, προτείνοντας πως οι ενζυμικοί μηχανισμοί ανταποκρίνονται διαφορετικά στις μεταβολικές αλλαγές και οξειδοαναγωγικές τροποποιήσεις που προκαλούνται από την άσκηση.

Περιορισμοί και μελλοντικές προοπτικές

Ο κύριος μηχανισμός μέσω του οποίου τα βιοτικά συμπληρώματα επιδρούν ευεργετικά στην υγεία, αλλά πιθανώς και στην αποκατάσταση του οξειδωτικού στρες μετά από EIMD, είναι η αλλαγή της σύστασης του εντερικού μικροβιώματος, προς όφελος των βακτηρίων που προάγουν αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές λειτουργίες. Στην παρούσα μελέτη δεν έγινε αξιολόγηση της σύστασης του εντερικού μικροβιώματος και αυτό αποτελεί περιορισμό της μελέτης. Επίσης, η παρούσα εργασία επικεντρώθηκε σε δύο αντιοξειδωτικά ένζυμα για την αξιολόγηση της επίδρασης της χορήγησης μεταβιοτικού συμπληρώματος για τέσσερις εβδομάδες στον EIMD. Η μέτρηση πρόσθετων δεικτών (SOD, GPx) θα παρείχε μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της αντιοξειδωτικής απόκρισης, ενώ η πρόκληση υψηλότερου βαθμού μυϊκού τραυματισμού μέσω προσαρμογής του πρωτοκόλλου άσκησης ενδεχομένως να συνέβαλε στην εμφάνιση μεγαλύτερων μεταβολών. Επιπλέον, διαφοροποίηση του σχήματος χορήγησης του μεταβιοτικού συμπληρώματος (δοσολογία/χρονική διάρκεια) πιθανώς να επιφέρει σημαντικές αλλαγές, ιδίως σε δείκτες με χαμηλότερη ευαισθησία, όπως η GR.

Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, η συμπληρωματική χορήγηση μεταβιοτικού οδήγησε σε ενίσχυση της καταλάσης σε ηρεμία, ενώ παράλληλα επέφερε σημαντικές μεταβολές στην ενζυμική απόκριση σε διαφορετικές χρονικές στιγμές κατά την αποκατάσταση μετά από EIMD. Η μετατόπιση της κορύφωσης της ενζυμικής δραστηριότητας σε πρώιμο στάδιο μετά την παρέμβαση ενισχύει την υπόθεση θετικής ρύθμισης των μηχανισμών άμυνας προς την δημιουργία ευνοϊκότερου αντιοξειδωτικού προφίλ, με πιθανές επιδράσεις στην μυϊκή αποκατάσταση. Παρά την έλλειψη σημαντικών διαφορών στα επίπεδα της αναγωγάσης της γλουταθειόνης, η παρατηρούμενη τάση αύξησης υποδεικνύει ευεργετική επίδραση των μεταβιοτικών στο οξειδοαναγωγικό ισοζύγιο, δεδομένων των

περιορισμών της μελέτης. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν την προοπτική αξιοποίησης των μεταβιοτικών συμπληρωμάτων για την ελάττωση του οξειδωτικού φορτίου μετά την άσκηση, με σκοπό την βελτιστοποίηση της απόδοσης και την επιτάχυνση της μυϊκής προσαρμογής.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Accattato, F., Greco, M., Pullano, S. A., Carè, I., Fiorillo, A. S., Pujia, A., Montalcini, T., Foti, D. P., Brunetti, A. & Gulletta, E. (2017). Effects of acute physical exercise on oxidative stress and inflammatory status in young, sedentary obese subjects. *PLOS ONE*, 12(6). doi: 10.1371/journal.pone.0178900
- Adak, A., & Khan, M. R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 76(3), 473–493. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4
- Aebi, H. (1984). [13] Catalase in vitro. In *Methods in enzymology* (Vol. 105, pp. 121-126). Academic press.
- Agans, R. T., & Giles, G. E., Goodson, M. S., Karl, J. P., Leyh, S., Mummy, K. L., Racicot, K. & Soares, J. W. (2020). Evaluation of Probiotics for Warfighter Health and Performance. *Nutrition and Metabolism*, 7. doi: 10.3389/fnut.2020.00070
- Ahire, J.J., Mokashe, N.U., & Patil, H.J. (2013). Antioxidative potential of folate producing probiotic *Lactobacillus helveticus* CD6. *J Food Sci Technol* 50, 26–34. doi: 10.1007/s13197-011-0244-0
- Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M. R., Asemi, Z., & Esmailzadeh, A. (2016). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, California)*, 32(3), 315–320. doi: 10.1016/j.nut.2015.09.003
- American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. (1998). *Medicine and science in sports and exercise*, 30(6), 975–991. doi: 10.1097/00005768-199806000-00032
- Andrade, F. H., Reid, M. B., & Westerblad, H. (2001). Contractile response of skeletal muscle to low peroxide concentrations: myofibrillar calcium sensitivity as a likely target for redox-modulation. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 15(2), 309–311. doi: 10.1096/fj.00-0507fje
- Angelova P. R. (2021). Sources and triggers of oxidative damage in neurodegeneration. *Free radical biology & medicine*, 173, 52–63. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.003
- Anzai, K., Ogawa, K., Ozawa, T., & Yamamoto, H. (2000). Oxidative modification of ion channel activity of ryanodine receptor. *Antioxidants & redox signaling*, 2(1), 35–40. doi: 10.1089/ars.2000.2.1-35
- Aranda-Rivera A. K., Cruz-Gregorio A., Arancibia-Hernandez Y. L., Hernandez-Cruz E. Y., & Pedraza-Chaverri J. (2022). RONS and Oxidative Stress: An Overview of Basic Concepts. *Oxygen*, 2(4), 437-477. doi: 10.3390/oxygen2040030
- Arrigoni, E., Marteau, P., Briet, F., Pochart, P., Rambaud, J. C., & Messing, B. (1994). Tolerance and absorption of lactose from milk and yogurt during short-bowel syndrome in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 60(6), 926–929. doi: 10.1093/ajcn/60.6.926
- Assumpção, C.deO., Lima, L. C., Oliveira, F. B., Greco, C. C., & Denadai, B. S. (2013). Exercise-induced muscle damage and running economy in humans. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 189149. doi: 10.1155/2013/189149

- Atalay, M., Seene, T., Hänninen, O., & Sen, C. K. (1996). Skeletal muscle and heart antioxidant defences in response to sprint training. *Acta physiologica Scandinavica*, 158(2), 129–134. doi: 10.1046/j.1365-201X.1996.540305000.x
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Li, Y., Xia, Y., Xie, H., Zhong, H., Khan, M. T., Zhang, J., Li, J., Xiao, L., Al-Aama, J., Zhang, D., Lee, Y. S., Kotowska, D., Colding, C., Tremaroli, V., ... Wang, J. (2015). Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell host & microbe*, 17(5), 690–703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004
- Barratt, M. J., Nuzhat, S., Ahsan, K., Frese, S. A., Arzamasov, A. A., Sarker, S. A., Islam, M. M., Palit, P., Islam, M. R., Hibberd, M. C., Nakshatri, S., Cowardin, C. A., Guruge, J. L., Byrne, A. E., Venkatesh, S., Sundaresan, V., Henrick, B., Duar, R. M., Mitchell, R. D., Casaburi, G., ... Gordon, J. I. (2022). *Bifidobacterium infantis* treatment promotes weight gain in Bangladeshi infants with severe acute malnutrition. *Science translational medicine*, 14(640), eabk1107. doi: 10.1126/scitranslmed.abk1107
- Bäumler, A. J., & Sperandio, V. (2016). Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*, 535(7610), 85–93. doi: 10.1038/nature18849
- Behare, P.V., Singh, R., & Nagpal, R. (2013). Exopolysaccharides producing *Lactobacillus fermentum* strain for enhancing rheological and sensory attributes of low-fat dahi. *J Food Sci Technol*, 50, 1228–1232. doi: 10.1007/s13197-013-0999-6
- Belenguer, A., Duncan, S. H., Calder, A. G., Holtrop, G., Louis, P., Lobley, G. E., & Flint, H. J. (2006). Two routes of metabolic cross-feeding between *Bifidobacterium adolescentis* and butyrate-producing anaerobes from the human gut. *Applied and environmental microbiology*, 72(5), 3593–3599. doi: 10.1128/AEM.72.5.3593-3599.2006
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Gatto Jr., G. J., & Stryer, L. (2015). Biochemistry. *W. H. Freeman and Company*. ISBN-13: 978-1-4681-2610-9
- Bigarella, C. L., Liang, R., & Ghaffari, S. (2014). Stem cells and the impact of ROS signaling. *Development (Cambridge, England)*, 141(22), 4206–4218. doi: 10.1242/dev.107086
- Blaut M. (2002). Relationship of prebiotics and food to intestinal microflora. *European journal of nutrition*, 41 Suppl 1, I11–I16. doi: 10.1007/s00394-002-1102-7
- Boesten, R. J., & de Vos, W. M. (2008). Interactomics in the human intestine: Lactobacilli and Bifidobacteria make a difference. *Journal of clinical gastroenterology*, 42 Suppl 3 Pt 2, S163–S167. doi: 10.1097/MCG.0b013e31817dbd62
- Bouviere, J., Fortunato, R. S., Dupuy, C., Werneck-de-Castro, J. P., Carvalho, D. P., & Louzada, R. A. (2021). Exercise-Stimulated ROS Sensitive Signaling Pathways in Skeletal Muscle. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(4), 537. doi: 10.3390/antiox10040537
- Bravo L. (1998). Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutrition reviews*, 56(11), 317–333. doi: 10.1111/j.1753-4887.1998.tb01670.x
- Bruewer, M., Samarin, S. & Nusrat, A. (2006). Inflammatory Bowel Disease and the Apical Junctional Complex. *Inflammatory Bowel Disease Genetics, Barrier Function, Immunologic Mechanisms, and Microbial Pathways*, 1072(1), 242-252. doi: 10.1196/annals.1326.017
- Byrne, C., Chambers, E., & Morrison, D. (2015). The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *Int J Obes* 39, 1331–1338. doi: 10.1038/ijo.2015.84
- Chambers, E. S., Viardot, A., Psichas, A., Morrison, D. J., Murphy, K. G., Zac-Varghese, S. E., MacDougall, K., Preston, T., Tedford, C., Finlayson, G. S., Blundell, J. E., Bell, J. D., Thomas, E. L., Mt-Isa, S., Ashby, D., Gibson, G. R., Kolida, S., Dhillo, W. S., Bloom, S. R.,

- Morley, W., ... Frost, G. (2015). Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*, 64(11), 1744–1754. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307913
- Chazaud, B. (2015). Inflammation during skeletal muscle regeneration and tissue remodeling: application to exercise-induced muscle damage management. *Immunology & Cell Biology*, 94(2), 140–145. doi: 10.1038/icb.2015.97
- Chazaud, B., Brigitte, M., Yacoub-Youssef, H., Arnold, L., Gherardi, R., Sonnet, C., Lafuste, P., & Chretien, F. (2009) Dual and Beneficial Roles of Macrophages During Skeletal Muscle Regeneration. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 37, 18–22, doi: 10.1097/jes.0b013e318190ebdb.
- Chelakkot, C., Ghim, J., & Ryu, S. H. (2018). Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Experimental & molecular medicine*, 50(8), 1–9. doi: 10.1038/s12276-018-0126-x
- Chen, P., Torralba, M., Tan, J., Embree, M., Zengler, K., Stärkel, P., van Pijkeren, J. P., DePew, J., Loomba, R., Ho, S. B., Bajaj, J. S., Mutlu, E. A., Keshavarzian, A., Tsukamoto, H., Nelson, K. E., Fouts, D. E., & Schnabl, B. (2015). Supplementation of saturated long-chain fatty acids maintains intestinal eubiosis and reduces ethanol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology*, 148(1), 203–214.e16. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.014
- Chen, S., Chen, L., Qi, Y., Xu, J., Ge, Q., Fan, Y., Chen, D., Zhang, Y., Wang, L., Hou, T., Yang, X., Xi, Y., Si, J., Kang, L., & Wang, L. (2021). Bifidobacterium adolescentis regulates catalase activity and host metabolism and improves healthspan and lifespan in multiple species. *Nature aging*, 1(11), 991–1001. doi: 10.1038/s43587-021-00129-0
- Chen, Y., Zhang, M., & Ren, F. (2019). A Role of Exopolysaccharide Produced by *Streptococcus thermophilus* in the Intestinal Inflammation and Mucosal Barrier in Caco-2 Monolayer and Dextran Sulphate Sodium-Induced Experimental Murine Colitis. *Molecules*, 24(3), 513. doi: 10.3390/molecules24030513
- Chenna, S., Koopman, W. J., Prehn, J. H., & Connolly, N. M. (2022). Mechanisms and mathematical modelling of ROS production by the mitochondrial electron transport chain. *American journal of physiology. Cell physiology*, 323(1), 69–83. doi: 10.1152/ajpcell.00455.2021
- Chung, K., Shin, J., Lee, J., Park, S., Han, H., Rhee, Y. K., Cho, C., Hong, H. & Lee, K. (2021). Protective effect of exopolysaccharide fraction from *Bacillus subtilis* against dextran sulfate sodium-induced colitis through maintenance of intestinal barrier and suppression of inflammatory responses. *International Journal of Biological Macromolecules*, 178, 363–372. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.02.186
- Clark, A. & Mach, N. (2017). The Crosstalk between the Gut Microbiota and Mitochondria during Exercise. *Mitochondrial Research*, 8. doi: 10.3389/fphys.2017.00319
- Clarkson, P. M., & Sayers, S. P. (1999). Etiology of exercise-induced muscle damage. *Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquee*, 24(3), 234–248. doi: 10.1139/h99-020
- Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 148(6), 1258–1270. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035

- Cooke M. S., Evans M. D., Dizdaroglu M., & Lunec J. (2003). Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 17(10), 1195-1214. doi: 10.1096/fj.02-0752rev
- Coppa, G. V., Bruni, S., Morelli, L., Soldi, S., & Gabrielli, O. (2004). The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *Journal of clinical gastroenterology*, 38(6 Suppl), S80–S83. doi: 10.1097/01.mcg.0000128926.14285.25
- Couto N., Wood J., & Barber J. (2016). The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radical Biology and Medicine*, 95, 27-42. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028
- Cresci, G. A., & Bawden, E. (2015). Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 30(6), 734–746. doi: 10.1177/0884533615609899
- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Review Neuroscience*, 13, 701-712. doi: 10.1038/nrn3346
- Dalle-Donne, I., Rossi, R., Colombo, R., Giustarini, D., & Milzani, A. (2006). Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clinical chemistry*, 52(4), 601–623. doi: 10.1373/clinchem.2005.061408
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559–563. doi: 10.1038/nature12820
- Davies, K. J., Quintanilha, A. T., Brooks, G. A., & Packer, L. (1982). Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochemical and biophysical research communications*, 107(4), 1198–1205. doi: 10.1016/s0006-291x(82)80124-1
- De Marco, S., Sichetti, M., Muradyan, D., Piccioni, M., Traina, G., Pagiotti, R. & Pietrella, D. (2018). Probiotic Cell-Free Supernatants Exhibited Anti-Inflammatory and Antioxidant Activity on Human Gut Epithelial Cells and Macrophages Stimulated with LPS. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. doi: 10.1155/2018/1756308
- De Oliveira, E.P., Burini, R.C., & Jeukendrup, A. (2014) Gastrointestinal Complaints During Exercise: Prevalence, Etiology, and Nutritional Recommendations. *Sports Med* 44 (Suppl 1), 79–85. doi: 10.1007/s40279-014-0153-2
- De Vadder, G., Kovatcheva-Datchary, P., Goncalves, D., Vinera, J., Zitoun, C., Duchampt, A., Backhead, F. & Mithieux, G. (2014). Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits. *Cell*, 156(1-2), 85-96. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.016
- Deavall, D. G., Martin, E. A., Horner, J. M., & Roberts, R. (2012). Drug-induced oxidative stress and toxicity. *Journal of toxicology*, 2012. doi:10.1155/2012/645460
- Decoursey TE, & Ligeti E. Regulation and termination of NADPH oxidase activity. *Cellular and molecular life sciences*. 62(19-20), 2173-2193. doi: 10.1007/s00018-005-5177-1
- Di Meo, S., & Venditti, P. (2020). Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020. doi:10.1155/2020/9829176
- Dillard, C. J., Litov, R. E., Savin, W. M., Dumelin, E. E., & Tappel, A. L. (1978). Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*, 45(6), 927–932. doi: 10.1152/jappl.1978.45.6.927

- Dilna, S. V., Surya, H., Aswathy, R. G., Varsha, K. K., Sakthikumar, D. N., Pandey, A., & Nampoothiri, K. M. (2015). Characterization of an exopolysaccharide with potential health-benefit properties from a probiotic *Lactobacillus plantarum* RJF4. *LWT-Food Science and Technology*, 64(2), 1179–1186. doi: 10.1016/j.lwt.2015.07.040
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2012). Regulation of the stress response by the gut microbiota: Implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*, 37(9), 1369–1378. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.007
- Dipasquale, D. M., Bloch, R. J., & Lovering, R. M. (2011). Determinants of the repeated-bout effect after lengthening contractions. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 90(10), 816–824. doi: 10.1097/PHM.0b013e3182240b30
- Duan, C., Delp, M. D., Hayes, D. A., Delp, P. D., & Armstrong, R. B. (1990). Rat skeletal muscle mitochondrial [Ca²⁺] and injury from downhill walking. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 68(3), 1241–1251. doi: 10.1152/jappl.1990.68.3.1241
- El Hage, R., Hernandez-Sanabria, E., Calatayud Arroyo, M., & Van de Wiele, T. (2020). Supplementation of a propionate-producing consortium improves markers of insulin resistance in an in vitro model of gut-liver axis. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 318(5), E742–E749. doi: 10.1152/ajpendo.00523.2019
- Escherich, T. (1885). Die Darmbakterien des Neugeborenen und Säuglings. *Universitätsbibliothek Johann Christian Senckenberg*, 3(16-17), 515-554.
- Farre-Maduell, E., & Casals-Pascual, C. (2019). The origins of gut microbiome research in Europe: From Escherich to Nissle. *Human Microbiome Journal*, 14. doi: 10.1016/j.humic.2019.100065
- Fatouros, I. G., & Jamurtas, A. Z. (2016). Insights into the molecular etiology of exercise-induced inflammation: opportunities for optimizing performance. *Journal of inflammation research*, 9, 175–186. doi: 10.2147/JIR.S114635
- Feng, Y., Wang, Y., Wang, P., Huang, Y., & Wang, F. (2018). Short-Chain Fatty Acids Manifest Stimulative and Protective Effects on Intestinal Barrier Function Through the Inhibition of NLRP3 Inflammasome and Autophagy. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 49(1), 190–205. doi: 10.1159/000492853
- Finkel T. (2011). Signal transduction by reactive oxygen species. *The Journal of cell biology*, 194(1), 7–15. doi: 10.1083/jcb.201102095
- Forsythe, P., Sudo, N., Dinan, T., Taylor, V. H., & Bienenstock, J. (2010). Mood and gut feelings. *Brain, behavior, and immunity*, 24(1), 9–16. doi: 10.1016/j.bbi.2009.05.058
- Fraga, C. G., Shigenaga, M. K., Park, J. W., Degan, P., & Ames, B. N. (1990). Oxidative damage to DNA during aging: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in rat organ DNA and urine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(12), 4533–4537. doi: 10.1073/pnas.87.12.4533
- Fridén, J., Sjöström, M., & Ekblom, B. (1983). Myofibrillar damage following intense eccentric exercise in man. *International journal of sports medicine*, 4(3), 170–176. doi: 10.1055/s-2008-1026030
- Fu, S. K., Tseng, W. C., Tseng, K. W., Lai, C. C., Tsai, Y. C., Tai, H. L., & Hsu, C. C. (2021). Effect of Daily Oral *Lactobacillus plantarum* PS128 on Exercise Capacity Recovery after a Half-Marathon. *Nutrients*, 13(11), 4023. doi: 10.3390/nu13114023

- Galvez, A., Abriouel, H., Lopez, R. L., & Ben Omar, N. (2007). Bacteriocin-based strategies for food biopreservation. *International Journal of Food Microbiology*, 120(1-2), 51-70. doi: 10.1016/j.ifofoodmicro.2007.06.001
- Gao, W., Fang, Z., Lei, L., Ju, L., Jin, B., Loo, J. J., Liang, Y., Shi, Z., Shen, T., Yu, H., Chen, M., Ouyang, H., Song, Y., Wang, Z., Liu, G., Li, X. & Du, X. (2021). Propionate alleviates palmitic acid-induced endoplasmic reticulum stress by enhancing autophagy in calf hepatic cells. *Journal of Dairy Science*, 104(8), 9316-9326. doi: 10.3168/jds.2020-19969
- García-Cano, I., Rocha-Mendoza, D., Kosmerl, E., Zhang, L., & Jiménez-Flores, R. (2020). Technically relevant enzymes and proteins produced by LAB suitable for industrial and biological activity. *Appl Microbiol Biotechnol* 104, 1401–1422. doi: 10.1007/s00253-019-10322-2
- Gareau, M. G., Sherman, P. M., & Walker, W. A. (2010). Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 7(9), 503–514. doi: 10.1038/nrgastro.2010.117
- Gerritsen, J., Smidt, H., Rijkers, G. T., & de Vos, W. M. (2011). Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes & nutrition*, 6(3), 209–240. doi: 10.1007/s12263-011-0229-7
- 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
- Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(8), 491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75
- Goll, D. E., Thompson, V. F., Li, H., Wei, W., & Cong, J. (2003). The calpain system. *Physiological reviews*, 83(3), 731–801. doi: 10.1152/physrev.00029.2002
- Gong, H., Meng, X., & Wang, H. (2010). Mode of action of plantaricin MG, a bacteriocin active against *Salmonella typhimurium*. *Journal of Basic Microbiology*, 50(1), 37-45. doi: 10.1002/jobm.201000130
- Guardamagna, O., Amaretti, A., Puddu, P. E., Raimondi, S., Abello, F., Cagliero, P., & Rossi, M. (2014). Bifidobacteria supplementation: effects on plasma lipid profiles in dyslipidemic children. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 30(7-8), 831–836. doi: 10.1016/j.nut.2014.01.014
- Halliwell B., & Gutteridge M. C. J. (2015). *Free Radicals in Biology and Medicine*, 5th edn, Oxford Academic. doi: 10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001
- Hellsten, Y., Frandsen, U., Orthenblad, N., Sjødin, B., & Richter, E. A. (1997). Xanthine oxidase in human skeletal muscle following eccentric exercise: a role in inflammation. *The Journal of physiology*, 498 (Pt 1) (Pt 1), 239–248. doi: 10.1113/jphysiol.1997.sp021855
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 11(8), 506–514. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66

- Hill, M. J. (1997). Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *European Journal of Cancer Prevention*, 6(2), 43-45.
- Hiraku, Y., Kawanishi, S., Ichinose, T., & Murata, M. (2010). The role of iNOS-mediated DNA damage in infection- and asbestos-induced carcinogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1203, 15–22. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05602.x
- Hoarau, C., Martin, L., Faugaret, D., Baron, C., & Dauba, A. (2008). Supernatant from *Bifidobacterium* Differentially Modulates Transduction Signaling Pathways for Biological Functions of Human Dendritic Cells. *PLOS ONE*, 3(7). doi: 10.1371/journal.pone.0002753
- Hofer, T., Badouard, C., Bajak, E., Ravanat, J. L., Mattsson, A., & Cotgreave, I. A. (2005). Hydrogen peroxide causes greater oxidation in cellular RNA than in DNA. *Biological chemistry*, 386(4), 333–337. doi: 10.1515/BC.2005.040
- Holscher H. D. (2017). Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut microbes*, 8(2), 172–184. doi: 10.1080/19490976.2017.1290756
- Hooper, L. V., & Macpherson, A. J. (2010). Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nature reviews. Immunology*, 10(3), 159–169. doi: 10.1038/nri2710
- Hou, K., Wu, Z., Chen, X., Wang, J., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., Li, J., & Chen, Z. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and targeted therapy*, 7, 135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4
- Howatson, G., & van Someren, (2008). K.A. The Prevention and Treatment of Exercise-Induced Muscle Damage. *Sports Med*, 38, 483–503. doi: 10.2165/00007256-200838060-00004
- Huang, W.-C., Lee, M.-C., Lee, C.-C., Ng, K.-S., Hsu, Y.-J., Tsai, T.-Y., Young, S.-L., Lin, J.-S., & Huang, C.-C. (2019). Effect of *Lactobacillus plantarum* TWK10 on Exercise Physiological Adaptation, Performance, and Body Composition in Healthy Humans. *Nutrients*, 11(11), 2836. doi: 10.3390/nu11112836
- Huang, W.-C., Wei, C.-C., Huang, C.-C., Chen, W.-L., & Huang, H.-Y. (2019). The Beneficial Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on High-Intensity, Exercise-Induced Oxidative Stress, Inflammation, and Performance in Triathletes. *Nutrients*, 11(2), 353. doi: 10.3390/nu11020353
- Hughes, R. L., & Holscher, H. D. (2021). Fueling Gut Microbes: A Review of the Interaction between Diet, Exercise, and the Gut Microbiota in Athletes. *Advances in Nutrition*, 12(6), 2190–2215. doi: 10.1093/advances/nmab077
- Husmann, I., Soulet, L., Gautron, J., Martelly, I., & Barritault, D. (1996). Growth factors in skeletal muscle regeneration. *Cytokine & growth factor reviews*, 7(3), 249–258. doi: 10.1016/s1359-6101(96)00029-9
- Iannitti, T., & Palmieri, B. (2010). Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 29(6), 701–725. doi: 10.1016/j.clnu.2010.05.004
- Imhann, F., Bonder, M. J., Vich Vila, A., Fu, J., Mujagic, Z., Vork, L., Tigchelaar, E. F., Jankipersadsing, S. A., Cenit, M. C., Harmsen, H. J., Dijkstra, G., Franke, L., Xavier, R. J., Jonkers, D., Wijmenga, C., Weersma, R. K., & Zhernakova, A. (2016). Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*, 65(5), 740–748. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310376
- Izuddin, W. I., Humam, A. M., Loh, T. C., Foo, H. L., & Samsudin, A. A. (2020). Dietary Postbiotic *Lactobacillus plantarum* Improves Serum and Ruminal Antioxidant Activity and

- Upregulates Hepatic Antioxidant Enzymes and Ruminal Barrier Function in Post-Weaning Lambs. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(3), 250. doi:10.3390/antiox9030250
- Jäger, R., Mohr, A. E., Carpenter, K. C., Kerkick, C. M., Purpura, M., Moussa, A., ... Antonio, J. (2019). International Society of Sports Nutrition Position Stand: Probiotics. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 16(1). doi: 10.1186/s12970-019-0329-0
- Jahns L., Conrad Z., Johnsson L. K., Whigham L. D., Wu D., & Claycombe-Larson K. J. (2018). A diet high in carotenoid-rich vegetables and fruits favorably impacts inflammation status by increasing plasma concentrations of IFN- α 2 and decreasing MIP-1 β and TNF- α in healthy individuals during a controlled feeding trial. *Nutrition Research*, 52, 98-104. doi: 10.1016/j.nutres.2018.02.005
- Jamurtas AZ, Garyfallopoulou A, Theodorou AA, Zalavras A, Paschalis V, Deli CK, Nikolaidis MG, Fatouros IG, Koutedakis Y. A single bout of downhill running transiently increases HOMA-IR without altering adipokine response in healthy adult women. *Eur J Appl Physiol*. 2013 Dec;113(12):2925-32. doi: 10.1007/s00421-013-2717-5. Epub 2013 Sep 26. PMID: 24068487.
- Jamurtas A. Z. (2018). Exercise-Induced Muscle Damage and Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 7(4), 50. doi: 10.3390/antiox7040050
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World journal of gastroenterology*, 21(29), 8787–8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787
- Järvinen, T. A., Järvinen, T. L., Kääriäinen, M., Kalimo, H., & Järvinen, M. (2005). Muscle injuries: biology and treatment. *The American journal of sports medicine*, 33(5), 745–764. doi: 10.1177/0363546505274714
- Jensen, G.S., Benson, K.F., & Carter, S.G. (2010). GanedenBC^{30™} cell wall and metabolites: anti-inflammatory and immune modulating effects *in vitro*. *BMC Immunol*, 11, 15. doi: 10.1186/1471-2172-11-15
- Ji, J., Jin, W., Liu, S. J., Jiao, Z., & Li, X. (2023). Probiotics, prebiotics, and postbiotics in health and disease. *MedComm*, 4(6), 420. doi: 10.1002/mco2.420
- Ji, L., Fu, R., & Mitchell, E. W. (1992). Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effects of fiber type and exercise intensity. *Journal of Applied Physiology*. doi: 10.1152/jappl.1992.73.5.1854
- Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Archives of toxicology*, 97(10), 2499–2574. doi:10.1007/s00204-023-03562-9
- Jones, D. P. (2024). Redox organizations of living systems. *Free Radical Biology and Medicine*, 217, 179-189. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.03.008
- Kandari, A., Odat, M. A., Alzaid, F., & Scott, K. P. (2024). Biotics and bacterial function: impact on gut and host health. *The ISME journal*, 18(1), wræ226. doi: 10.1093/ismejo/wrae226
- Karl, J. P., Hatch, A. M., Ardiciacono, S. M., Pearce, S. C., Pantoja-Feliciano, I. G., Doherty, L. A., & Soares, J. W. (2018). Effects of Psychological, Enviromental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. *Microbial Physiology and Metabolism*. doi: 10.3389/fmicb.2018.02013
- Kharraz, Y., Guerra, J., Mann, C. J., Serrano, A. L., & Muñoz-Cánoves, P. (2013). Macrophage plasticity and the role of inflammation in skeletal muscle repair. *Mediators of inflammation*, 2013, 491497. doi: 10.1155/2013/491497

- Kim, H., Chae, H., & Jeong, S. (2006). In vitro Antioxidative Properties of Lactobacilli. *Anim Biosci*, 19(2), 262-265. doi: 10.5713/ajas.2006.262
- Kingsley, J. D., Panton, L. B., Toole, T., Sirithienthad, P., Mathis, R., & McMillan, V. (2005). The effects of a 12-week strength-training program on strength and functionality in women with fibromyalgia. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 86(9), 1713–1721. doi: 10.1016/j.apmr.2005.04.014
- Kleerebezem, M., & Vaughan, E. E. (2009). Probiotic and gut lactobacilli and bifidobacteria: molecular approaches to study diversity and activity. *Annual review of microbiology*, 63, 269–290. doi: 10.1146/annurev.micro.091208.073341
- Kolodziejczyk, A. A., Zheng, D., & Elinav, E. (2019). Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. *Nature reviews. Microbiology*, 17(12), 742–753. doi: 10.1038/s41579-019-0256-8
- Kochlik, B., Grune, T., & Weber, D. (2017). New findings of oxidative stress biomarkers in nutritional research. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 20(5), 349–359. doi: 10.1097/MCO.0000000000000388
- Krisko A., & Radman M. (2019). Protein damage, ageing and age-related diseases. *Open Biology*, 9(3). doi: 10.1098/rsob.180249
- Kuziel, G. A., & Rakoff-Nahoum, S. (2022). The gut microbiome. *Cell Biology*, 32(6), 259-265.
- Lambeth, S. M., Carson, T., Lowe, J., Ramaraj, T., Leff, J. W., Luo, L., Bell, C. J., & Shah, V. O. (2015). Composition, Diversity and Abundance of Gut Microbiome in Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Journal of diabetes and obesity*, 2(3), 1–7. doi: 10.15436/2376-0949.15.031
- Lardinois, O. M., Mestdagh, M. M., & Rouxhet, P. G. (1996). Reversible inhibition and irreversible inactivation of catalase in presence of hydrogen peroxide. *Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1295(2), 222-238. doi: 10.1016/0167-4838(96)00043-X
- Lebeer, S., Vanderleyden, J., & De Keersmaecker, S. C. (2010). Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nature reviews. Microbiology*, 8(3), 171–184. doi: 10.1038/nrmicro2297
- LeBlanc, J. G., Milani, C., de Giori, G. S., Sesma, F., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2013). Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Current opinion in biotechnology*, 24(2), 160–168. doi: 10.1016/j.copbio.2012.08.005
- Lee, C.-C., Liao, Y.-C., Lee, M.-C., Cheng, Y.-C., Chiou, S.-Y., Lin, J.-S., Huang, C.-C., & Watanabe, K. (2022). Different Impacts of Heat-Killed and Viable *Lactiplantibacillus plantarum* TWK10 on Exercise Performance, Fatigue, Body Composition, and Gut Microbiota in Humans. *Microorganisms*, 10(11), 2181. doi: 10.3390/microorganisms10112181
- Lee, M.-C., Hsu, Y.-J., Ho, C.-S., Chang, C.-H., Liu, C.-W., Huang, C.-C., & Chiang, W.-D. (2021). Evaluation of the efficacy of supplementation with Planox® lemon verbena extract in improving oxidative stress and muscle damage: A randomized double-blind controlled trial. *International Journal of Medical Sciences*, 18(12), 2641–2652. doi: 10.7150/ijms.6072
- Lee, M.-C., Ho, C.-S., Hsu, Y.-J., & Huang, C.-C. (2022). Live and Heat-Killed Probiotic *Lactobacillus paracasei* PS23 Accelerated the Improvement and Recovery of Strength and Damage Biomarkers after Exercise-Induced Muscle Damage. *Nutrients*, 14(21), 4563. doi: 10.3390/nu14214563

- Lee, S. E., Lim, J. Y., Ryu, D. B., Kim, T. W., Park, S. S., Jeon, Y. W., Yoon, J. H., Cho, B. S., Eom, K. S., Kim, Y. J., Kim, H. J., Lee, S., Cho, S. G., Kim, D. W., Lee, J. W., Kim, C. S., Shin, D. M., & Min, C. K. (2019). Alteration of the Intestinal Microbiota by Broad-Spectrum Antibiotic Use Correlates with the Occurrence of Intestinal Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 25(10), 1933–1943. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.06.001
- Leta, V., Ray Chaudhuri, K., Milner, O., Chung-Faye, G., Metta, V., Pariante, C. M., & Borsini, A. (2021). Neurogenic and anti-inflammatory effects of probiotics in Parkinson's disease: A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Brain, behavior, and immunity*, 98, 59–73. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.026
- Li, W., Ji, J., Chen, X., Jiang, M., Rui, X., & Dong, M. (2014). Structural elucidation and antioxidant activities of exopolysaccharides from *Lactobacillus helveticus* MB2-1. *Carbohydrate polymers*, 102, 351–359. doi: 10.1016/j.carbpol.2013.11.053
- Lilly, D. M., & Stilwell, R. H. (1965). PROBIOTICS: GROWTH-PROMOTING FACTORS PRODUCED BY MICROORGANISMS. *Science (New York, N.Y.)*, 147(3659), 747–748. doi: 10.1126/science.147.3659.747
- Lin, H. V., Frassetto, A., Kowalik, E. J., Jr, Nawrocki, A. R., Lu, M. M., Kosinski, J. R., Hubert, J. A., Szeto, D., Yao, X., Forrest, G., & Marsh, D. J. (2012). Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PloS one*, 7(4), e35240. doi: 10.1371/journal.pone.0035240
- Lisi, V., Senesi, G., & Balbi, C. (2023). Converging protective pathways: Exploring the linkage between physical exercise, extracellular vesicles and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 208, 718–727. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.09.021
- Long, S. L., Gahan, C. G. M., & Joyce, S. A. (2017). Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Molecular aspects of medicine*, 56, 54–65. doi: 10.1016/j.mam.2017.06.002
- Lovat L. B. (1996). Age related changes in gut physiology and nutritional status. *Gut*, 38(3), 306–309. doi: 10.1136/gut.38.3.306
- Lu S. C. (2013). Glutathione synthesis. *Biochimica et biophysica acta*, 1830(5), 3143–3153. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.09.008
- Lubos E., Loscalzo J., & Handy E. D. (2011). Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*, 15(7), 1957–1997. doi: 10.1088/ars.2010.3586
- Lupp, C., Robertson, M. L., Wickham, M. E., Sekirov, I., Champion, O. L., Gaynor, E. C., & Finlay, B. B. (2007). Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell host & microbe*, 2(2), 119–129. doi: 10.1016/j.chom.2007.06.010
- Lushchak, V. I. (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*, Vol. 224, 164–175. doi: 10.1016/j.cbi.2014.10.016
- Lykkesfeldt, J., Michels, A. J., & Frei, B. (2014). Vitamin C. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 5(1), 16–18. doi: 10.3945/an.113.005157
- Mach, N., & Fuster-Botella, D. (2017). Endurance exercise and gut microbiota: A review. *Journal of sport and health science*, 6(2), 179–197. doi: 10.1016/j.jshs.2016.05.001

- Madan, J. C., Farzan, S. F., Hibberd, P. L., & Karagas, M. R. (2012). Normal neonatal microbiome variation in relation to environmental factors, infection and allergy. *Current opinion in pediatrics*, 24(6), 753–759. doi: 10.1097/MOP.0b013e32835a1ac8
- Makino, S., Sato, A., Goto, A., Nakamura, M., Ogawa, M., Chiba, Y., Hemmi, J., Kano, H., Takeda, K., Okumura, K. & Asami, Y. (2016). Enhanced natural killer cell activation by exopolysaccharides derived from yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Bulgaricus* OLL1073R-1. *Journal of Dairy Science*, 99(2), 915-923. doi: 10.3168/jds.2015-10376
- Malm C. (2001). Exercise-induced muscle damage and inflammation: fact or fiction? *Acta physiologica Scandinavica*, 171(3), 233–239. doi: 10.1046/j.1365-201x.2001.00825.x
- Manichanh, C., Rigottier-Gois, L., Bonnaud, E., Gloux, K., Pelletier, E., Frangeul, L., Nalin, R., Jarrin, C., Chardon, P., Marteau, P., Roca, J., & Dore, J. (2006). Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*, 55(2), 205–211. doi: 10.1136/gut.2005.073817
- Manning, T. S., & Gibson, G. R. (2004). Microbial-gut interactions in health and disease. Prebiotics. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 18(2), 287–298. doi: 10.1016/j.bpg.2003.10.008
- Margonis, K., Fatouros, I. G., Jamurtas, A. Z., Nikolaidis, M. G., Douroudos, I., Chatzinikolaou, A., Mitrakou, A., Mastorakos, G., Papassotiriou, I., Taxildaris, K., & Kouretas, D. (2007). Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: Implications for diagnosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 43(6), 901-910. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.022
- Marin, E., Hänninen, O., Müller, D., & Klinger, W. (1990). Influence of acute physical exercise on glutathione and lipid peroxides in blood of rat and man. *Acta Physiologica Hungarica*, 76(1), 71–76.
- Markowiak, P., & Śliżewska, K. (2017). Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*, 9(9), 1021. doi: 10.3390/nu9091021
- Marnett, L. J. (1999). Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 424(1–2), 83–95.
- Martarelli, D., Verdenelli, M. C., Scuri, S., Cocchioni, M., Silvi, S., Cecchini, C., & Pompei, P. (2011). Effect of a probiotic intake on oxidant and antioxidant parameters in plasma of athletes during intense exercise training. *Current Microbiology*, 62(6), 1689-1696. doi: 10.1007/s00284-011-9915-3
- Masella R., Di Benedetto R., Vari R., Filesi C., & Giovannini C. (2005). Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 16(10), 577-586. doi: 10.1016/j.jnuthbio.2005.05.013
- Maske, B. L., de Melo Pereira, G. V., da S. Vale, A., de Carvalho Neto, D. P., Karp, S. G., Viesser, J. A., De Gea Lindner, J., Pagnoncelli, M. G., Soccol, V. T., & Soccol, C. R. (2021). A review on enzyme-producing lactobacilli associated with the human digestive process: From metabolism to application. *Enzyme and Microbial Technology*, 149. doi: 10.1016/j.enzmtec.2021.109836
- Maulik N., McFadden D., Otani H., Thirunavukkarasu M., & Parinandi N. L. (2013). Antioxidants in longevity and medicine. *Oxidative medicine and cellular longevity*. doi: 10.1155/2013/820679

- McCord, J. M., & Fridovich, I. (1969). Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemoglobin. *Journal of Biological Chemistry*, 244(22), 6049-6055.
- McCord, J.M. (2000). The evolution of free radicals and oxidative stress. *The American Journal of Medicine*, 108(8), 652-659. doi: 10.1016/S0002-9343(00)00412-5
- McKenna, M. J., Medved, I., Goodman, C. A., Brown, M. J., Bjorksten, A. R., Murphy, K. T., Petersen, A. C., Sostaric, S., & Gong, X. (2006). N-acetylcysteine attenuates the decline in muscle Na⁺,K⁺-pump activity and delays fatigue during prolonged exercise in humans. *The Journal of physiology*, 576(Pt 1), 279–288. doi: 10.1113/jphysiol.2006.115352
- McKune, A. J., Semple, S. J., & Peters-Futre, E. M. (2012). Acute Exercise-Induced muscle injury. *Biol. Sport*, 29(3-10).
- Michailidis, Y., Fatouros, I. G., Primpas, E., Michailidis, C., Avloniti, A., Chatzinikolaou, A., Barbero-Álvarez, J. C., Tsoukas, D., Douroudos, I. I., Draganidis, D., Leontsini, D., Margonis, K., Berberidou, F., & Kambas, A. (2013). Plyometrics' trainability in preadolescent soccer athletes. *Journal of strength and conditioning research*, 27(1), 38–49. doi: 10.1519/JSC.0b013e3182541ec6
- Michaudel, C., & Sokol, H. (2020). The Gut Microbiota at the Service of Immunometabolism. *Cell metabolism*, 32(4), 514–523. doi: 10.1016/j.cmet.2020.09.004
- Mishra, S. P., Karunakar, P., Taraphder, S., & Yadav, H. (2020). Free Fatty Acid Receptors 2 and 3 as Microbial Metabolite Sensors to Shape Host Health: Pharmacophysiological View. *Biomedicine*, 8(6), 154. doi: 10.3390/biomedicine8060154
- Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., & Malik, A. B. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & redox signaling*, 20(7), 1126–1167. doi: 10.1089/ars.2012.5149
- Moncada, S., & Higgs, E. A. (2006). The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *British journal of pharmacology*, 147 Suppl 1(Suppl 1), S193–S201. doi: 10.1038/sj.bjp.0706458
- Mörkl, S., Butler, M. I., Holl, A., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2020). Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. *Current nutrition reports*, 9(3), 171–182. doi: 10.1007/s13668-020-00313-5
- Mortezaee K. (2018). Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase (NOX) and liver fibrosis: A review. *Cell biochemistry and function*, 36(6), 292-302. doi: 10.1002/cbf.3351
- Motei, D. E., Beteri, B., Hepsomali, P., Tzortzis, G., Vulevic, J., & Costabile, A. (2023). Supplementation with postbiotic from *Bifidobacterium Breve* BB091109 improves inflammatory status and endocrine function in healthy females: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-groups study. *Frontiers in microbiology*, 14. doi: 10.3389/fmicb.2023.1273861
- Nagpal, R., Kumar, A., Kumar, M., Behare, P. V., Jain, S., & Yadav, H. (2012). Probiotics, their health benefits and applications for developing healthier foods: a review. *FEMS microbiology letters*, 334(1), 1–15. doi: 10.1111/j.1574-6968.2012.02593.x
- Nagpal, R., Wang, S., Ahmadi, S., Hayes, J., Gagliano, J., Subashchandrabose, S., Kitzman, D. W., Becton, T., Read, R., & Yadav, H. (2018). Human-origin probiotic cocktail increases short-chain fatty acid production via modulation of mice and human gut microbiome. *Scientific reports*, 8(1), 12649. doi: 10.1038/s41598-018-30114-4

- Nandi, A., Yan, L. J., Jana, C. K., & Das, N. (2019). Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019, 9613090. doi: 10.1155/2019/9613090
- Nataraj, B. H., Shivanna, S. K., Rao, P., Nagpal, R., & Behare, P. V. (2020). Evolutionary concepts in the functional biotics arena: a mini-review. *Food science and biotechnology*, 30(4), 487–496. doi: 10.1007/s10068-020-00818-3
- Nataraj, B.H., Ali, S.A., & Behare, P.V. (2020). Postbiotics-parabiotics: the new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microb Cell Fact*, 19, 168. doi: 10.1186/s12934-020-01426-w
- Nathan C., & Cunningham-Bussell A. (2013). Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nature reviews. Immunology*, 13(5), 349-361. doi: 10.1038/nri3423
- Nesci, A., Carnuccio, C., Ruggieri, V., D'Alessandro, A., Di Giorgio, A., Santoro, L., Gasbarrini, A., Santoliquido, A., & Ponziani, F. R. (2023). Gut Microbiota and Cardiovascular Disease: Evidence on the Metabolic and Inflammatory Background of a Complex Relationship. *International journal of molecular sciences*, 24(10). doi: 10.3390/ijms24109087
- Ng, K. M., Ferreyra, J. A., Higginbottom, S. K., Lynch, J. B., Kashyap, P. C., Gopinath, S., Naidu, N., Choudhury, B., Weimer, B. C., Monack, D. M., & Sonnenburg, J. L. (2013). Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. *Nature*, 502(7469), 96–99. doi: 10.1038/nature12503
- Nikolaidis, M. G., Paschalis, V., Giakas, G., Fatouros, I. G., Koutedakis, Y., Kouretas, D., & Jamurtas, A. Z. (2007). Decreased blood oxidative stress after repeated muscle-damaging exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(7), 1080–1089. doi: 10.1249/MSS.0b013e31804ca10c
- Nikolaidis, M. G. (2017). The Effects of Eccentric Exercise on Muscle Damage and Blood Redox Status in Men and Women. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 2(2), 20. doi: 10.3390/jfmk2020020
- Nolfi-Donagan D., Braganza A., & Shiva S. (2020). Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox biology*, 37, doi: 10.1016/j.redox.2020.101674
- O. Sheridan, P., Martin, J. C., Lawley, T. D., Browne, H. P., Harris, H. M. B., Bernalier-Donadille, A., Duncan, S. H., O'Toole, P. W., P Scott, K., & J Flint, H. (2016). Polysaccharide utilization loci and nutritional specialization in a dominant group of butyrate-producing human colonic *Firmicutes*. *Microbial genomics*, 2(2), e000043. doi: 10.1099/mgen.0.000043
- Olson, M.V. (2025). Oxidation-reduction reaction. *Encyclopedia Britannica*. <https://www.britannica.com/science/oxidation-reduction-reaction>
- Ozcan Ayla & Ogun Metin. (2015). Biochemistry of Reactive Oxygen and Nitrogen Species. *InTech*. doi: 10.5772/61193
- Palmer, C., Bik, E. M., DiGiulio, D. B., Relman, D. A., & Brown, P. O. (2007). Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS biology*, 5(7), e177. doi: 10.1371/journal.pbio.0050177
- Pandey, N., Malik, R. K., Kaushik, J. K., & Singroha, G. (2013). Gassericin A: a circular bacteriocin produced by lactic acid bacteria *Lactobacillus gasseri*. *World journal of microbiology & biotechnology*, 29(11), 1977–1987. doi: 10.1007/s11274-013-1368-3
- Park, M., Joung, M., Park, J.-H., Ha, S. K., & Park, H.-Y. (2022). Role of Postbiotics in Diet-Induced Metabolic Disorders. *Nutrients*, 14(18), 3701. doi: 10.3390/nu14183701

- Paschalis, V., Nikolaidis, M. G., Fatouros, I. G., Giakas, G., Koutedakis, Y., Karatzaferi, C., Kouretas, D. & Jamurtas, A.Z. (2007). Uniform and prolonged changes in blood oxidative stress after muscle-damaging exercise. *In vivo* (Athens, Greece), 21(5), 877-83.
- Pate, R. R., Pratt, M., Blair, S. N., Haskell, W. L., Macera, C. A., Bouchard, C., Buchner, D., Ettinger, W., Heath, G. W., & King, A. C. (1995). Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*, 273(5), 402–407. doi: 10.1001/jama.273.5.402
- Paulsen, G., Egner, I. M., Drange, M., Langberg, H., Benestad, H. B., Fjeld, J. G., Hallén, J., & Raastad, T. (2010). A COX-2 inhibitor reduces muscle soreness, but does not influence recovery and adaptation after eccentric exercise. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 20(1), e195–e207. doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.00947.x
- Peake, J., & Suzuki, K. (2004). Neutrophil activation, antioxidant supplements and exercise-induced oxidative stress. *Exercise immunology review*, 10, 129–141.
- Peake, J., Nosaka, K., & Suzuki, K. (2005). Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. *Exercise immunology review*, 11, 64–85.
- Peluso, M. A. M., & de Andrade, L. H. S. G. (2005). Physical activity and mental health: the association between exercise and mood. *Clinics*, 60(1), 61-70. doi: 10.1590/S1807-59322005000100012
- Phaneuf, S., & Leeuwenburgh, C. (2001). Apoptosis and exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 33(3), 393–396. doi: 10.1097/00005768-200103000-00010
- Phaniendra A, Jestadi DB, & Periyasamy L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of clinical biochemistry: IJCB*, 30(1), 11-26. doi: 10.1007/s12291-014-0446
- Pingitore, A., Chambers, E. S., Hill, T., Maldonado, I. R., Liu, B., Bewick, G., Morrison, D. J., Preston, T., Wallis, G. A., Tedford, C., Gonzalez, R. C., Huang, G. C., Choudhary, P., Frost, G. & Persaud, S. J. (2016). The die-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro. *Diabetes, Obesity And Metabolism, A Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 19(2), 257-265.
- Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2016). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 55-74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040
- Pompei, A., Cordisco, L., Amaretti, A., Zanoni, S., Matteuzzi, D., & Rossi, M. (2007). Folate production by bifidobacteria as a potential probiotic property. *Applied and environmental microbiology*, 73(1), 179–185. doi: 10.1128/AEM.01763-06
- Powers, S. K., & Jackson, M. J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological reviews*, 88(4), 1243–1276. doi: 10.1152/physrev.00031.2007
- Powers, S. K., Deminice, R., Ozdemir, M., Yoshihara, T., Bomkamp, M. P., & Hyatt, H. (2020). Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe?. *Journal of sport and health science*, 9(5), 415–425. doi: 10.1016/j.jsbs.2020.04.001
- Powers, S. K., Goldstein, E., & Schrager, M., & Ji, L. L. (2022). Exercise Training and Skeletal Muscle Antioxidant Enzymes: An Update. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(1), 39. doi: 10.3390/antiox12010039
- Proske, U., & Allen, T. J. (2005). Damage to Skeletal Muscle from Eccentric Exercise. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 33(2), 98-104.

- Proske, U., & Morgan, D. L. (2001). Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *The Journal of physiology*, 537(Pt 2), 333–345. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.00333.x
- Pryor, W. A., & Squadrito, G. L. (1995). The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *The American journal of physiology*, 268(5 Pt 1), L699–L722. doi: 10.1152/ajplung.1995.268.5.L699
- Pryor, W. A., Houk, K. N., Foote, C. S., Fukuto, J. M., Ignarro, L. J., Squadrito, G. L., & Davies, K. J. (1994). Free radical biology and medicine: it's a gas, man! *American Journal of Physiology*, 266(6), 699–722.
- Redondo-Useros, N., Nova, E., González-Zancada, N., Díaz, L. E., Gómez-Martínez, S., & Marcos, A. (2020). Microbiota and Lifestyle: A Special Focus on Diet. *Nutrients*, 12(6), 1776. doi: 10.3390/nu12061776
- Rodríguez, J. M., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R. P., Kober, O. I., Juge, N., Avershina, E., Rudi, K., Narbad, A., Jenmalm, M. C., Marchesi, J. R., & Collado, M. C. (2015). The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial ecology in health and disease*, 26, 26050. doi: 10.3402/mehd.v26.26050
- Rogers, A. P., Mileto, S. J., & Lyras, D. (2023). Impact of enteric bacterial infections at and beyond the epithelial barrier. *Nature reviews. Microbiology*, 21(4), 260–274. doi: 10.1038/s41579-022-00794-
- Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European journal of nutrition*, 57(1), 1–24. doi: 10.1007/s00394-017-1445-8
- Sakellariou, G. K., Vasilaki, A., Palomero, J., Kayani, A., Zibrik, L., McArdle, A., & Jackson, M. J. (2013). Studies of mitochondrial and nonmitochondrial sources implicate nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase(s) in the increased skeletal muscle superoxide generation that occurs during contractile activity. *Antioxidants & redox signaling*, 18(6), 603–621. doi: 10.1089/ars.2012.4623
- Salminen, S., Collado, M.C., & Endo, A. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 18, 649–667. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6
- Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R., & Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(10), 605–616. doi: 10.1038/s41575-019-0173-3
- Sanz, Y., Santacruz, A., & Gauffin, P. (2010). Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 434–441. doi: 10.1017/S0029665110001813
- Schafer F. Q., & Buettner G. R. (2001). Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radical Biology and Medicine*, 30(11), 1191–1212. doi: 10.1016/S0891-5849(01)00480-4
- Scher, J. U., Ubeda, C., Artacho, A., Attur, M., Isaac, S., Reddy, S. M., Marmon, S., Neimann, A., Brusca, S., Patel, T., Manasson, J., Pamer, E. G., Littman, D. R., & Abramson, S. B. (2015). Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 67(1), 128–139. doi: 10.1002/art.38892

- Schieber, M., & Chandel, N. S. (2014). ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Current biology : CB*, 24(10), R453–R462. doi: 10.1016/j.cub.2014.03.034
- Schippa, S., Iebba, V., Barbato, M., Di Nardo, G., Totino, V., Checchi, M. P., Longhi, C., Maiella, G., Cucchiara, S., & Conte, M. P. (2010). A distinctive 'microbial signature' in celiac pediatric patients. *BMC microbiology*, 10, 175. doi: 10.1186/1471-2180-10-175
- Scott, E., De Paepe, K., & Van de Wiele, T. (2022). Postbiotics and Their Health Modulatory Biomolecules. *Biomolecules*, 12(11), 1640. doi: 10.3390/biom12111640
- Sherman, P. M., Ossa, J. C., & Johnson-Henry, K. (2009). Unraveling mechanisms of action of probiotics. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 24(1), 10–14. doi: 10.1177/0884533608329231
- Sherwood, L. (2016). Εισαγωγή στην φυσιολογία του ανθρώπου. *Ακαδημαϊκές Εκδόσεις*. ISBN: 9786185135027
- Shida, K., Kiyoshima-Shibata, J., Kaji, R., Nagaoka, M., & Nanno, M. (2009). Peptidoglycan from lactobacilli inhibits interleukin-12 production by macrophages induced by *Lactobacillus casei* through Toll-like receptor 2-dependent and independent mechanisms. *Insights into immunity in health and disease*, 128(1), 858-869. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03095.x
- Sies H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*, 82(2), 291-295. doi: 10.1113/expphysiol.1997.sp004024
- Singh, A., D'Amico, D., Andreux, P. A., Fouassier, A. M., Blanco-Bose, W., Evans, M., Aebischer, P., Auwerx, J., & Rinsch, C. (2022). Urolithin A improves muscle strength, exercise performance, and biomarkers of mitochondrial health in a randomized trial in middle-aged adults. *Cell Reports Medicine*, 3(5). doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100633
- Slavin J. (2013). Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*, 5(4), 1417–1435. doi: 10.3390/nu5041417
- Smarkusz, J., Ostrowska, L., & Witczak-Sawczuk, K. (2017). Probiotic strains as the element of nutritional profile in physical activity – new trend or better sports results? *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 68(3), 229–235.
- Smith, I. K., Vierheller, T. L., & Thorne, C. A. (1988). Assay of glutathione reductase in crude tissue homogenates using 5, 5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid). *Analytical biochemistry*, 175(2), 408-413.
- Smith, M. A., & Reid, M. B. (2006). Redox modulation of contractile function in respiratory and limb skeletal muscle. *Respiratory physiology & neurobiology*, 151(2-3), 229–241. doi: 10.1016/j.resp.2005.12.011
- Sommer, F., Anderson, J. M., Bharti, R., Raes, J., & Rosenstiel, P. (2017). The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nature reviews. Microbiology*, 15(10), 630–638. doi: 10.1038/nrmicro.2017.58
- Sorichter, S., Puschendorf, B. & Mair, J. (1999). Skeletal muscle injury induced by eccentric muscle action: Muscle proteins as markers of muscle fiber injury. *Exercise Immunology Review*, 5, 5-21.
- Staley, C., Weingarden, A. R., Khoruts, A., & Sadowsky, M. J. (2017). Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Applied microbiology and biotechnology*, 101(1), 47–64. doi: 10.1007/s00253-016-8006-6

- Steinbacher, P., & Eckl, P. (2015). Impact of oxidative stress on exercising skeletal muscle. *Biomolecules*, 5(2), 356–377. doi: 10.3390/biom5020356
- Stožer, A., Vodopivec, P., & Križančić Bombek, L. (2020). Pathophysiology of exercise-induced muscle damage and its structural, functional, metabolic, and clinical consequences. *Physiological research*, 69(4), 565–598. doi: 10.33549/physiolres.934371
- Sun, Y., Wang, X., Li, L., Zhong, C., Zhang, Y., Yang, X., Li, M., & Yang, C. (2024). The role of gut microbiota in intestinal disease: from an oxidative stress perspective. *Frontiers in microbiology*, 15, 1328324. doi: 10.3389/fmicb.2024.1328324
- Suzuki Y. J., Forman H. J., & Sevanian A. (1997). Oxidants as Stimulators of Signal Transduction. *Free Radical Biology and Medicine*, 22(1-2), 269-285. doi: 10.1016/S0891-5849(96)00275-4
- Sweazea, K. L., Johnston, C. S., Knurick, J., & Bliss, C. D. (2017). Plant-Based Nutraceutical Increases Plasma Catalase Activity in Healthy Participants: A Small Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Proof of Concept Trial. *Journal of dietary supplements*, 14(2), 200–213. doi: 10.1080/19390211.2016.1207742
- Tanaka, Y., Hirose, Y., Yamamoto, Y., Yoshikai, Y., & Murosaki, S. (2020). Daily intake of heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 improves inflammation and lipid metabolism in overweight healthy adults: a randomized-controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 59, 2641–2649. doi: 10.1007/s00394-019-02112-3
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical journal*, 474(11), 1823–1836. doi: 10.1042/BCJ20160510
- Tidball J. G. (2005). Inflammatory processes in muscle injury and repair. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 288(2), 345–353. doi: 10.1152/ajpregu.00454.2004
- Tidball J. G. (2017). Regulation of muscle growth and regeneration by the immune system. *Nature reviews. Immunology*, 17(3), 165–178. doi: 10.1038/nri.2016.150
- Tilg, H., Zmora, N., Adolph, T. E., & Elinav, E. (2020). The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nature reviews. Immunology*, 20(1), 40–54. doi: 10.1038/s41577-019-0198-4
- Tumilaar S. G., Hardianto A., Dohi H., & Kurnia D. (2024). A Comprehensive Review of Free Radicals, Oxidative Stress, and Antioxidants: Overview, Clinical Applications, Global Perspectives, Future Directions, and Mechanisms of Antioxidant Activity of Flavonoid Compounds. *Journal of Chemistry*. doi: 10.1155/2024/5594386
- Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., Sogin, M. L., Jones, W. J., Roe, B. A., Affourtit, J. P., Egholm, M., Henrissat, B., Heath, A. C., Knight, R., & Gordon, J. I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 457(7228), 480–484. doi: 10.1038/nature07540
- Uchida, M., Ishii, I., Inoue, C., Akisato, Y., Watanabe, K., Hosoyama, S., Toida, T., Ariyoshi, N., & Kitada, M. (2010). Kefiran reduces atherosclerosis in rabbits fed a high cholesterol diet. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 17(9), 980–988. doi: 10.5551/jat.4812
- Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ (Clinical research ed.)*, 361, k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179
- Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin T. D. M., Mazur M., & Telser J. (2006). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International journal of Biochemistry & Cell Biology*. 39(1), 44-84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001

- Valko, M., Morris, H., Mazúr, M., Raptá, P., & Bilton, R. F. (2001). Oxygen free radical generating mechanisms in the colon: do the semiquinones of vitamin K play a role in the aetiology of colon cancer? *Biochimica et Biophysica Acta*, 1527(3), 161-6. doi: 10.1016/s0304-4165(01)00163-5
- Vargas-Mendoza, N., Morales-González, Á., Madrigal-Santillán, E. O., Madrigal-Bujaidar, E., Álvarez-González, I., García-Melo, L. F., Anguiano-Robledo, L., Fregoso-Aguilar, T., & Morales-Gonzalez, J. A. (2019). Antioxidant and Adaptative Response Mediated by Nrf2 during Physical Exercise. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 8(6), 196. doi: 10.3390/antiox8060196
- Vetvicka, V., & Vetvickova, J. (2015). Glucan supplementation enhances the immune response against an influenza challenge in mice. *Annals Of Translational Medicine*, 3(2). doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.01.08
- Vich Vila, A., Collij, V., Sanna, S., Sinha, T., Imhann, F., Bourgonje, A. R., Mujagic, Z., Jonkers, D. M. A. E., Masclee, A. A. M., Fu, J., Kurilshikov, A., Wijmenga, C., Zhernakova, A., & Weersma, R. K. (2020). Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nature communications*, 11(1), 362. doi: 10.1038/s41467-019-14177-z
- Villanueva-Paz, M., Morán, L., López-Alcántara, N., Freixo, C., Andrade, R. J., Lucena, M. I., & Cubero, F. J. (2021). Oxidative Stress in Drug-Induced Liver Injury (DILI): From Mechanisms to Biomarkers for Use in Clinical Practice. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(3), 390. doi: 10.3390/antiox10030390
- Vinolo, M. A., Rodrigues, H. G., Hatanaka, E., Sato, F. T., Sampaio, S. C., & Curi, R. (2011). Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *The Journal of nutritional biochemistry*, 22(9), 849–855. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.07.009
- von Martels, J. Z. H., Sadaghian Sadabad, M., Bourgonje, A. R., Blokzijl, T., Dijkstra, G., Faber, K. N., & Harmsen, H. J. M. (2017). The role of gut microbiota in health and disease: In vitro modeling of host-microbe interactions at the aerobe-anaerobe interphase of the human gut. *Anaerobe*, 44, 3–12. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.01.001
- Walker, A. W., Ince, J., Duncan, S. H., Webster, L. M., Holtrop, G., Ze, X., Brown, D., Stares, M. D., Scott, P., Bergerat, A., Louis, P., McIntosh, F., Johnstone, A. M., Lopley, G. E., Parkhill, J., & Flint, H. J. (2011). Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *The ISME journal*, 5(2), 220–230. doi: 10.1038/ismej.2010.118
- Wang, N., Guo, Z., Zhang, Y., Zhang, P., Liu, J., Cheng, Y., Zhang, L., & Li, Y. (2020). Effect on intestinal microbiota, bioaccumulation, and oxidative stress of *Carassius auratus gibelio* under waterborne cadmium exposure. *Fish physiology and biochemistry*, 46(6), 2299–2309. doi: 10.1007/s10695-020-00870-0
- Warburton, D. E. R., & Bredin, S. S. D. (2017). Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Current opinion in cardiology*, 32(5), 541–556. doi: 10.1097/HCO.0000000000000437
- Warburton, D. E., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 174(6), 801–809. doi: 10.1503/cmaj.051351

- Ward, C. W., Prosser, B. L., & Lederer, W. J. (2014). Mechanical stretch-induced activation of ROS/RNS signaling in striated muscle. *Antioxidants & redox signaling*, 20(6), 929–936. doi: 10.1089/ars.2013.5517
- Weiss, G. A., & Hennet, T. (2017). Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 74(16), 2959–2977. doi: 10.1007/s00018-017-2509-x
- Weitkunat, K., Schumann, S., Nickel, D., Kappo, K. A., Petzke, K. J., Kipp, A. P., Blaut, M., & Klaus, S. (2016). Importance of propionate for the repression of hepatic lipogenesis and improvement of insulin sensitivity in high-fat diet-induced obesity. *Molecular nutrition & food research*, 60(12), 2611–2621. doi: 10.1002/mnfr.201600305
- Winter, S. E., Thiennimitr, P., Winter, M. G., Butler, B. P., Huseby, D. L., Crawford, R. W., Russell, J. M., Bevins, C. L., Adams, L. G., Tsolis, R. M., Roth, J. R., & Bäuml, A. J. (2010). Gut inflammation provides a respiratory electron acceptor for Salmonella. *Nature*, 467(7314), 426–429. doi: 10.1038/nature09415
- Winter, S. E., Winter, M. G., Xavier, M. N., Thiennimitr, P., Poon, V., Keestra, A. M., Laughlin, R. C., Gomez, G., Wu, J., Lawhon, S. D., Popova, I. E., Parikh, S. J., Adams, L. G., Tsolis, R. M., Stewart, V. J., & Bäuml, A. J. (2013). Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut. *Science (New York, N.Y.)*, 339(6120), 708–711. doi: 10.1126/science.1232467
- Wong, J. M. W., de Souza, R., Kendall, C. W. C., Emam, A., Jenk & Jenkins, D. J. A. (2006). Colonic Health: Fermentation and Short Chain Fatty Acids. *Journal of Clinical Gastroenterology* 40(3), 235-243.
- Wu D., & Cederbaum A. I. (2003). Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 27(4), 277-284.
- Wu, X., Wu, Y., He, L., Wu, L., Wang, X., & Liu, Z. (2018). Effects of the intestinal microbial metabolite butyrate on the development of colorectal cancer. *Journal of Cancer*, 9(14), 2510-2517. doi: 10.7150/jca.25324.
- Zelko N. I., Mariani J. T., & Folz J. R. (2002). Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(3), 337-349. doi: 10.1016/S0891-5849(02)00905-X
- Zhao, L., Zhang, F., Ding, X., Wu, G., Lam, Y. Y., Wang, X., Fu, H., Xue, X., Lu, C., Ma, J., Yu, L., Xu, C., Ren, Z., Xu, Y., Xu, S., Shen, H., Zhu, X., Shi, Y., Shen, Q., Dong, W., ... Zhang, C. (2018). Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science (New York, N.Y.)*, 359(6380), 1151–1156. doi: 10.1126/science.aao5774
- Zhao, R. Z., Jiang, S., Zhang, L., & Yu, Z. B. (2019). Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *International Journal Molecular Medicine*, 44(1), 3-15. doi: 10.3892/ijmm.2019.4188
- Zhao, X., Bey, E. A., Wientjes, F. B., & Cathcart, M. K. (2002). Cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) regulation of human monocyte NADPH oxidase activity. cPLA2 affects translocation but not phosphorylation of p67(phox) and p47(phox). *The Journal of biological chemistry*, 277(28), 25385–25392. doi: 10.1074/jbc.M203630200

- Zhou, W., Liu, G. R., Li, P. L., Dai, Y. Q., & Zhou, K. (2007). Mode of action of plantaricin L-1, an antilisteria bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum*. *Acta Microbiologica Sinica*, 47(2), 260-264.
- Żółkiewicz, J., Marzec, A., Ruszczyński, M., & Feleszko, W. (2020). Postbiotics—A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*, 12(8), 2189. doi: 10.3390/nu12082189
- Zorov, D. B., Juhaszova, M., & Sollott, S. J. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiological reviews*, 94(3), 909–950. doi:10.1152/physrev.00026.2013
- Zuo, L., Christofi, F. L., Wright, V. P., Bao, S., & Clanton, T. L. (2004). Lipoxygenase-dependent superoxide release in skeletal muscle. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 97(2), 661–668. doi: 10.1152/japplphysiol.00096.2004