

Az extrém fizikális és mentális terhelés, valamint az endogén szteroid  
bioszintézis összefüggései professzionális sportolóknál

**Doktori (Ph.D.) értekezés**

Csöndör Éva

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécs, 2023

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM**  
**EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR**  
**EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József**

**Programvezető: Prof. Dr. Rétsági Erzsébet**

**Témavezető: Dr. Oláh András**

**Társ témavezető: Prof. Dr. Tóth Miklós**

Az extrém fizikális és mentális terhelés, valamint az endogén szteroid  
bioszintézis összefüggései professzionális sportolóknál

**Doktori (Ph.D.) értekezés**

Csöndör Éva

Pécs, 2023

## Tartalomjegyzék

|   |    |
|---|----|
| Rövidítések jegyzéke .....  | 5  |
| Ábrajegyzék .....   | 7  |
| Táblázatok jegyzéke.....  | 8  |
| Összefoglalás.....  | 9  |
| 1. Bevezetés.....   | 10 |
| 2. Szakirodalmi áttekintés .....  | 11 |
| 2.1. A sportolói túlterhelés és a túledzetség szindróma bemutatása .....  | 11 |
| 2.1.1. A szteroid háztartás élettani szabályozása .....   | 15 |
| 2.1.1.1. Az emberi mellékvesekéreg működése, szteroid hormon termelése .....  | 18 |
| 2.1.1.2. Gonádok szteroid hormon termelése .....  | 19 |
| 2.1.1.3. Egyéb szervek szteroid hormon termelése.....   | 19 |
| 2.1.1.4. A szteroid hormonok csoportosítása.....  | 19 |
| 2.2. A fizikai aktivitás hatása az endogén szteroid hormonok termelésére.....   | 22 |
| 2.3. Sportolók túledzetségének vizsgálata.....  | 23 |
| 2.4. Szteroid hormon háztartás vizsgálatának további fontos vonatkozásai élsportolóknál.....  | 24 |
| 2.4.1. A mellékvesekéreg-elégtelenség.....  | 24 |
| 2.4.2. A biológiai útlevel.....   | 26 |
| 2.4.3. Anabolikus androgén és dizájner szteroidok tesztelése élsportolóknál   | 27 |
| 2.5. Az endogén szteroidok vizsgálati módszerei .....   | 28 |
| 2.5.1. Immunoassay technikák .....  | 28 |
| 2.5.2. Folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometria .....   | 29 |
| 2.5.2.1. A folyadékkromatográfia működésének rövid áttekintése .....  | 29 |
| 2.5.2.2. Az alkalmazott folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometriai eljárás működésének rövid áttekintése.....                      | 30 |
| 2.5.2.3. A folyadékkromatográfiával kapcsolt tandem tömegspektrométerrel végzett méréshez történő minta-előkészítés lehetőségei .....         | 31 |
| 2.5.2.4. A szteroid-profilozáshoz használt folyadékkromatográfiával kapcsolat tandem tömegspektrométer rendszerek és mérések jellemzése ..... | 32 |

|  |    |
|--|----|
| 2.5.3. A szteroid-profilozás orvosiológiai és humámdiagnosztikai alkalmazása .....   | 34 |
| 3. Kutatási kérdések és célkitűzés .....   | 38 |
| 4. Vizsgálati anyag és módszer .....   | 39 |
| 4.1. Résztvevők .....  | 39 |
| 4.2. Etikai megfelelés .....   | 40 |
| 4.3. Kutatás típusa .....  | 40 |
| 4.4. Terhelési protokollok .....   | 41 |
| 4.4.1. Sportolók extrém fizikai és extrém mentális terhelése .....   | 41 |
| 4.4.2. Előzetes terhelés-élettani (ET csoport, kontroll csoport) vizsgálatok során alkalmazott terhelési protokollok ..... | 43 |
| 4.5. Terhelés-élettani paraméterek rögzítése .....   | 44 |
| 4.6. A mintavételezési eljárás .....   | 44 |
| 4.7. Szérum szteroid-profil vizsgálat .....  | 45 |
| 4.8. Kísérleti eredmények statisztikai értékelése .....  | 46 |
| 5. Eredmények .....  | 49 |
| 4.2. Extrém fizikai és mentális terheléses vizsgálatok elvégzése .....   | 49 |
| 4.3. Szérum szteroid-profil vizsgálatok eredményei .....   | 52 |
| 4.3.1. EFM csoport extrém fizikai és extrém mentális terhelés-élettani vizsgálatainak eredményei .....                     | 56 |
| 4.3.2. Előzetes terhelés-élettani vizsgálatok eredményei .....   | 66 |
| 6. Megbeszélés .....   | 69 |
| 7. Konklúzió .....   | 78 |
| 8. A tanulmány új eredményei .....   | 79 |
| 9. Köszönetnyilvánítás .....   | 80 |
| 10. Publikációs jegyzék .....  | 82 |
| 11. Mellékletek .....  | 85 |
| 12. Irodalomjegyzék .....  | 93 |

## Rövidítések jegyzéke

11DC: 11-deoxi-kortizol

21DC: 21-deoxi-kortizol

AAS: anabolikus androgén szteroidok

ABP: sportolói biológiai útleveél

ACTH: adrenokortikotrop-hormon

ADRN: androsztendion

ALDO: aldoszteron

ANP: pitvari nátriuretikus peptid

APCI: atmoszférikus nyomású kémiai ionizáció

APPI: atmoszférikus nyomású fotoionizáció

CAH: kongenitális-adrenális hiperplázia

CCON: kortikoszteron

CRH: kortikotropin serkentő hormon

CTOL: kortizol

CTON: kortizon

CYP-450: citokróm-P450

DCON: 11-deoxi-kortikoszteron

DHEA: dehidro-epiandroszteron

DHES: dehidro-epiandroszteron-szulfát

DHTT: dihidro-tesztoszteron

DYA: diasztolés nyomás

EROS: endokrin és metabolikus válaszok a túledzés szindrómára

ESI: elektropray ionizáció

HDL: nagy sűrűségű lipoprotein

HPA: hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely

HR: szívfrekvencia

IL-6: interleukin-6

ISTD: belső standard

IQR: interkvartilis tartomány

IT: ioncsapda analizátor

LC-MS/MS: folyadékkromatográffal kapcsolt tandem tömegspektrométer

LDL: kis sűrűségű lipoprotein

LLE: folyadék-folyadék extrakció

MALDI: mátrix asszisztált lézer deszorpció és ionizáció

NT-proBNP: N-terminális pro B-típusú nátriuretikus peptid

OHPE: 17- $\alpha$ -hidroxi-pregnenolon

OHPG: 17- $\alpha$ -hidroxi-progeszteron

OTS: túledzettség szindróma

PCA: főkomponens analízis

PCOS: policisztás ovárium szindróma

PREG: pregnenolon

PROG: progeszteron

Q: kvadrupol

QqQ: hármas kvadrupol

RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

RQ: respirációs együttható

SLE: szilárd fázis támogatott folyadék-folyadék extrakció

SPE: szilárd fázisú extrakció

SYS: szisztolés nyomás

TEST: tesztoszteron

TOF: repülési idő analizátor

WADA: Nemzetközi Doppingellenes Ügynökség

## Ábrajegyzék

|   |    |
|---|----|
| 1. ábra: A hipotalamusz-hipofízis-mellékvese és hipotalamusz-hipofízis-gonád tengely működése.....  | 15 |
| 2. ábra: A szteroid hormonok bioszintetikus útvonalai.....  | 17 |
| 3. ábra: A mellékvesekéreg-elégtelenség típusai. ....   | 25 |
| 4. ábra: Az LC-MS/MS rendszer áttekintése. Shimadzu Nexera X2 ultrahatékony folyadékkromatográfjal kapcsolatos Shimadzu LCMS-8060 hármaskvadrupol tömegspektrométer.....  | 31 |
| 5. ábra: A szteroid hormonok log-P értékei. ....  | 33 |
| 6. ábra: Az extrém fizikai (A) és extrém mentális (B) terhelési protokoll, valamint a terhelések során gyűjtött minták kezelése (C). ....   | 43 |
| 7. ábra: A vizsgált szteroid hormonok reprezentatív ion-kromatogramjai. ....  | 52 |
| 8. ábra: A vizsgált szteroid hormonok reprezentatív kalibrációs egyenesei. ....   | 54 |
| 9. ábra: A vizsgált szteroid hormonok gyári kontroll kártyái. ....  | 55 |
| 10. ábra: Az endogén szteroid hormonok koncentrációinak eloszlása az EFM (kézilabdázó élsportolók) csoport (n=40) alanyaiban a mentális (A) és fizikai terhelés (B) eseteiben, glog-transzformáció és automatikus skálázás előtt és után..... | 57 |
| 11. ábra: Az EFM (kézilabdázó élsportolók) csoport (n=40) glog-transzformált szteroid szintjeinek főkomponens analízis (PCA) pontdiagramja (scores plot) mentális (A) és fizikai (B) terhelés esetén. ....                                    | 58 |
| 12. ábra: Az EFM (kézilabdázó élsportolók) csoport (n=40) glog-transzformált szteroid szintjeinek főkomponens analízis (PCA) síkdiagramja (scree plot) mentális (A) és fizikai (B) terhelés esetén. ....                                      | 59 |
| 13. ábra: Az EFM (kézilabdázó élsportolók) csoport (n=40) glog-transzformált szteroid koncentrációinak nemparaméteres variancia-analízisének eredményei a mentális (A) és fizikai terhelés (B) esetén. ....                                   | 60 |
| 14. ábra: Az EFM (kézilabdázó élsportolók) csoportnál (n=40) vizsgált szteroidok glog-transzformált koncentrációjával végzett Spearman-féle korreláció-analízis eredményének hőterképe mentális (A) és fizikai (B) terhelés esetén. ....      | 62 |
| 15. ábra: Izom-szerv “kommunikáció”. ....   | 71 |

## Táblázatok jegyzéke

|  |    |
|--|----|
| 1. táblázat: Az endokrin és metabolikus válaszok a túledzés szindrómára protokoll szerint vizsgált paraméterek.....  | 14 |
| 2. táblázat: Szteroid-profilozó módszert alkalmazó tanulmányok rövid összefoglaló jellemzése.....  | 36 |
| 3. táblázat: A mért analitok és belső standardok ionátmenetei.....   | 46 |
| 4. táblázat: Az akut fizikai terhelés elérését igazoló paraméterek medián értékei és interkvartilis tartományai (IQR) az EFM csoport (kézilabdázó élsportolók) alanyaiban (n=40). .....  | 49 |
| 5. táblázat: A terheléses paraméterek medián értékei és interkvartilis tartományai (IQR) az ET (kajak-kenu élsportolók) csoportban (n=6) akut és elhúzódó típusú terhelés esetén, valamint a kontroll csoportnál (n=6). .....  | 51 |
| 6. táblázat: A vizsgálat során mért (15 alkalommal) endogén szteroid hormonok kalibrációs egyeneseinek jellemzői.....  | 53 |
| 8. táblázat: Az EFM (kézilabdázó élsportolók) csoportban (n=40) mért endogén szteroid koncentrációk nemparaméteres egyváltozós statisztikai összehasonlítása (Wilcoxon-próba) a terhelés előtt, a terhelés maximumán és a terhelést követően a restitúciós fázisban extrém mentális terheléskor.....   | 64 |
| 9. táblázat: Az EFM (kézilabdázó élsportolók) csoportban (n=40) mért endogén szteroid koncentrációk nemparaméteres egyváltozós statisztikai összehasonlítása (Wilcoxon-próba) a terhelés előtt, a terhelés maximumán és a terhelést követően a restitúciós fázisban extrém fizikai terheléskor.....  | 65 |
| 10. táblázat: ET (kajak-kenu élsportolók) csoport (n=6) és kontroll csoport (n=6) szteroid koncentrációinak változása koncentrációk nemparaméteres egyváltozós statisztikai összehasonlítása, Wilcoxon próbával a terhelés különböző fázisaiban, az ET (kajak-kenu élsportolók) csoport esetén akut, illetve elhúzódó típusú terheléskor. .... | 66 |
| 11. táblázat: ET (kajak-kenu élsportolók) csoport (n=6) és kontroll csoport (n=6) szteroid koncentrációinak medián értékei (pmol/ml) és az interkvartilis tartományai (IQR) a terhelés különböző fázisaiban, az ET (s kajak-kenu élsportolók) csoport esetén rövid-, illetve hosszú típusú terheléskor.....                                    | 68 |



## Összefoglalás

Az élsportolók az edzések, illetve mérkőzések során folyamatos intenzív mentális és fizikai megterhelésnek vannak kitéve. A stressz hatására a hipotalamusz–hipofízis–mellékvese tengely (HPA), valamint a hipotalamusz-hipofízis-gonád (HPG) tengely aktiválódik, így a mellékvesekéregben, gonádokban, perifériákon fokozódik a szteroid hormontermelés.

Kutatásunk során célunk volt élsportolók endogén szteroid-profilját vizsgálni extrém fizikai, valamint extrém mentális terhelés hatására. Három különböző csoportot vizsgáltunk, kézilabdázó élsportolókat (n=40) akut extrém fizikai és extrém akut mentális terhelés hatására. Továbbá kajak-kenu élsportolókat (n=6) és edzetlen kontroll csoportot (n=6) akut extrém fizikai terhelés hatására.

Extrém fizikai terheléskor a vizsgált személyek egy teljes kifáradásig történő fizikai terhelési protokollt hajtottak végre. Az extrém mentális terhelés esetén egy speciális lélektaktikai protokollt alkalmaztunk. A terhelések során vérvétel történt a terhelés előtt nyugalmi állapotban, a terhelés maximumán, valamint 30 perccel a terhelést követően, a restitúciós fázisban. A vizsgálati mintákból folyadékkromatográffal kapcsolt tandem tömegspektrométerrel (LC-MS/MS) szteroid-profil meghatározást végeztünk, egyidejűleg 16 endogén szteroid hormon koncentrációját határoztuk meg.

Akut extrém fizikai terhelés hatására minden vizsgált szteroid hormon legalább egy terhelési fázisában szignifikáns növekedést mutatott. Szelektív aktiválódást extrém fizikai terhelés hatására sem a mellékvesekéreg zónái, sem a szteroid hormonokat termelő szervek nem mutattak. Az élsportolók endogén szteroid hormon szintjeinek legjelentősebb változását extrém akut fizikai terhelésnél a restitúciós fázisban azonosítottuk. Az alkalmazott módszertan alkalmas volt élsportolók endokrin homeosztázisának monitorozására, a terhelésre adott válasz jellemzésére. Az endogén szteroidok profilozása, annak nyomonkövetése egy élsportoló esetében a jövőben információt nyújthat terhelhetőségük előzetes felmérésében, segíthet akár fizikai terhelhetőségük optimalizálásában.

## 1. Bevezetés

A fizikai aktivitás, a sport, és különösen az élsport kapcsán aktiválódó szabályozó rendszerek közül az idegi szabályozás mellett, jelentős szerepe van az endokrin szabályozó mechanizmusoknak is. Ezek közül mellékvese működése kiemelt jelentőségű, hiszen az általa termelt szteroid hormonok három fontos terület szabályozásában vesznek részt, befolyásolják az anyagcserét, a só-víz háztartást és férfi sportolók esetében a tesztoszteron (TEST) termelés révén nem csak a szexuális működésüket, hanem adott időpontban a maximális fizikai teljesítményt is. Az általános gyakorlatban a szteroid hormonok közül a kortizol (CTOL), az aldoszteron (ALDO) és a TEST mérésére találunk a legtöbb adatot az irodalomban. Ugyanakkor mindhárom szteroid ág számos hasonló hatású metabolitot is tartalmaz. Az irodalomban több olyan vizsgálatot találunk, amelyek során klinikailag diagnosztizált betegségekben mértek nagyszámú szteroid metabolitot, vagyis szteroid-profilozást végeztek. Egészséges sportolóknál ilyen vizsgálat nem ismert sem alaphelyzetben, sem akut fizikai terhelés során. További fontos körülmény a sportolóknál, hogy edzés és verseny körülmények között nem csak igen nagyfokú fizikai terhelésnek vannak kitéve, de jelentős mentális stresszel is meg kell küzdeniük. Élsportolók endokrin státuszának jellemzésekor fontos szempont, hogy nagyobb mennyiségű vérvétele nem lehetséges, mivel az ezzel járó vörösvértest és hemoglobin veszteség már csökkentheti a maximális fizikai teljesítőképességet. Ugyanakkor a szteroid háztartás jellemzése komplex módon, egy azon mintából jóval közelebb vihet az izomműködés és a mellékvese működés kétoldalú kapcsolatához. A szteroid hormonoknak jelentősége van a sportolói túlterhelés és túledzettség diagnosztikájában. További fontos terület az esetleg kívülről bejuttatott szteroid molekulák karakterizálása és az endogén szteroid szintézisre kifejtett hatása, legyen szó akár terápiás céllal bevitt engedélyezett molekulákról, vagy a teljesítményt fokozó, nem megengedett készítményekről. Mindezek alapján érdemesnek látszik egy olyan analitikai módszertan kidolgozása és alkalmazása, amely sportolóknál egy kismennyiségű egyazon mintából ad lehetőséget szteroid-profilozásra. Ennek már nyugalmi helyzetben is lehet jelentősége, pl. férfi sportolók esetében a TEST szint szezonális változásainak megítélésében, vagy a nyugalmi CTOL szint és a túlterhelés-túledzettség kapcsolatában. További fontos kérdés, hogy a sportolói csúcsteljesítmény során hogyan alakulnak a szteroid szintek. Érdekes további kérdés,

hogy lehetséges-e a mentális és a fizikai terhelés hatásainak legalább részben izolált vizsgálata olyan modellekben, amelyek döntően mentális vagy döntően fizikai komponenset tartalmaznak. Mindezek alapján a kutatómunka célja szteroid profilozásra alkalmas metodika alkalmazása és fejlesztése olyan irányban, hogy az alkalmas legyen alaphelyzetben, valamint maximális fizikai és mentális terhelés alatti mérésekre, élsportolóknál.

## 2. Szakirodalmi áttekintés

### 2.1. A sportolói túlterhelés és a túledzettség szindróma bemutatása

Az élsportolók folyamatos különösen intenzív mentális és fizikai stressznek vannak kitéve, amely adaptív mechanizmusokat vált ki, beleértve a hipotalamusz-hipofízis-mellékevese tengely (HPA) aktiválását. [1] A szervezet az intenzív terhelést csak úgy képes tolerálni, ha megfelelő pihenési-edzési periódusok váltják egymást. Ha ezek nem megfelelően biztosítottak, kialakulhat a túledzettség, vagy akár túledzettség-szindróma (OTS). A túledzettség különböző típusait tudjuk megkülönböztetni. Az akut túledzettség, amikor a sportoló kimerült, szénhidrát raktárai kimerültek, a vérben a magas a CTOL hormon koncentrációja és az idegrendszer fokozott szimpatikus aktivitást mutat. A másik típus a krónikus túledzettség, amikor az élsportoló teljesítménye fokozatosan hanyatlik, a szénhidrát raktárak fokozatosan merülnek ki, emelkedett a CTOL hormon koncentrációja, paraszimpatikus tünetek jellemzik. A túledzettség kialakulhat úgy, hogy különböző pszichológiai és fiziológiai tünetek és jelek társulnak hozzá. [2]

Kerher és mtsai. (2012) összefoglalják az OTS-kialakulásával kapcsolatos hipotéziseket, azok elméleti hátterét és jellemzőit. [3]

Ezek röviden a következők:

- **glikogén hipotézis:** a csökkent vázizom-glikogén koncentráció eredményezi a kimerültséget és csökkent teljesítményt;
- **központi idegrendszeri hipotézis:** az agy megnövekedett triptofán felvétele következtében megnő az 5-hidroxi-triptamin (5-HT) receptorok száma, központi idegrendszeri és hangulati tüneteket okozva;

- **glutamin hipotézis:** a plazma csökkent glutamin koncentrációja immunrendszeri diszfunkciót okoz, ami megnöveli a fertőzésekkel szembeni fogékonyságot;
- **oxidatív stressz hipotézis:** a túlzott oxidatív stressz vázizom-károsodást és fáradtságot okoz;
- **autonóm idegrendszer hipotézis:** a paraszimpatikus túlsúly okozza az OTS számos tünetét;
- **hipotalamusz hipotézis:** a hipotalamusz és hormonális pályák diszregulációja szintén számos tünetét okozza az OTS-nek;
- **citokin hipotézis:** a gyulladás és a citokinek felszabadulása a legtöbb előzőleg említett hatás és az OTS tüneteinek okozója.

Az összefoglaló szerint OTS kialakulásakor a sportolóknál elsősorban megmagyarázhatatlan teljesítmény-csökkenést észlelnek. Az OTS klinikai diagnózisához a következőknek kell teljesülnie: csökkent teljesítőképesség hetekig vagy hónapokig tartó pihenő időszakok ellenére, hangulatváltozások, valamint szervi betegségek, amelyek alulteljesítést okozhatnak, többek között a nem diagnosztizált asztma/hörgő hiperreaktivitás, pajzsmirigybetegség, mellékvese-betegség, diabetes mellitus, vashiány, fertőzés (pl.: hepatitis), alutápláltság (étkezési zavarok miatt). A diagnózis felállításához figyelembe kell venni a táplálkozási előzményeket, valamint fel kell mérni a sportoló kalória-felhasználását is. Az OTS nem diagnosztizálható pihenési időszak hiányában. Ha kevesebb, mint 14-21 nap pihenőidő szükséges ahhoz, hogy visszatérjen a korábbi teljesítménye, akkor nem funkcionális túlterhelést lehet megállapítani. Ha több volt a pihenési időszak, mint 14-21 nap, abban az esetben diagnosztizálható az OTS. Gyakran az eredmények javítása érdekében történő megnövelt edzés-mennyiség és intenzitás okozza az alulteljesítést. Fontos ezért, hogy ismétlődő edzések esetén legyen lehetőség a hormonális reakciók kisebb változásainak kimutatására is, ez eszköze lehet a túledzettség korai felismerésének. [4,5] Az OTS-nek széleskörű, akár súlyos következményei is lehetnek, például:

- depresszió, sportolói kiégés, versenyszorongás,
- fokozott gyulladás,
- elnyomott reprodukív funkció,
- szteroid hormonok koncentrációinak változása (pl.: TEST, CTOL),
- fokozott sérülések,

- gyakori betegség, fertőzés,
- fájdalom.

Az OTS kialakulásának esélye csökkenthető, a kialakulása akár megelőzhető a megfelelő edzés-pihenés ciklusok tervezésével, megfelelő táplálkozással és megfelelő mennyiségű és minőségű alvással. Az OTS megelőzése érdekében fontos a sportolók edzés-, verseny- és felépülési fázisok során történő nyomonkövetése. [6]

Cadegiani és mtsai. (2020) az *endokrin és metabolikus válaszok a túledzettség szindrómára* (EROS) vizsgálatok elnevezéssel alkottak vizsgálati módszeregyüttest az OTS diagnosztizálásához (1. táblázat). [7]

E vizsgálatoknak több típusa van használatban. Ezek egyike (EROS-CLINICAL) kizárólag klinikai paramétereket értékel és az OTS előzetes diagnózisának felállításához alkalmazható. Az EROS-SIMPLIFIED vizsgálatok a klinikai paraméterek mellett hormonok meghatározását foglalja magában. Az EROS-COMplete a legszélesebb spektrumú vizsgálati protokoll, amely különböző stimulációs tesztekre adott klinikai és hormonális változásokat értékelve az OTS megerősítő diagnózisát szolgáltatja. Mindezek mellett figyelembe kell venni az OTS sajátos jellemzőit, amelyek fennállása nélkülözhetetlen kritériumai a diagnózisnak. Ezek a teljesítmény megmagyarázhatatlan, hosszan tartó csökkenése, és az edzés hatására bekövetkező megnövekedett erőfeszítés szubjektív érzése az azonos intenzitás elérése érdekében, továbbá a pihenésre való reagálás hiánya. Javaslat született a vizsgált paraméterek negyedik kombinációjára vonatkozóan is. Az úgynevezett EROS-RISK-protokoll magában foglalja a tanulmányban igazolt fő tényezőket, az OTS közvetlen kockázatának kitett sportolók azonosításához. A vizsgálati kombinációknak alkalmazásával az OTS nagy pontossággal diagnosztizálható. A tanulmányt készítői szerint ugyanakkor az OTS nagyon heterogén módon manifesztálódó, így további markerek vizsgálata célszerű a biztos diagnózis felállítása érdekében.

1. táblázat: Az endokrin és metabolikus válaszok a tüledzés szindrómára protokoll szerint vizsgált paraméterek.

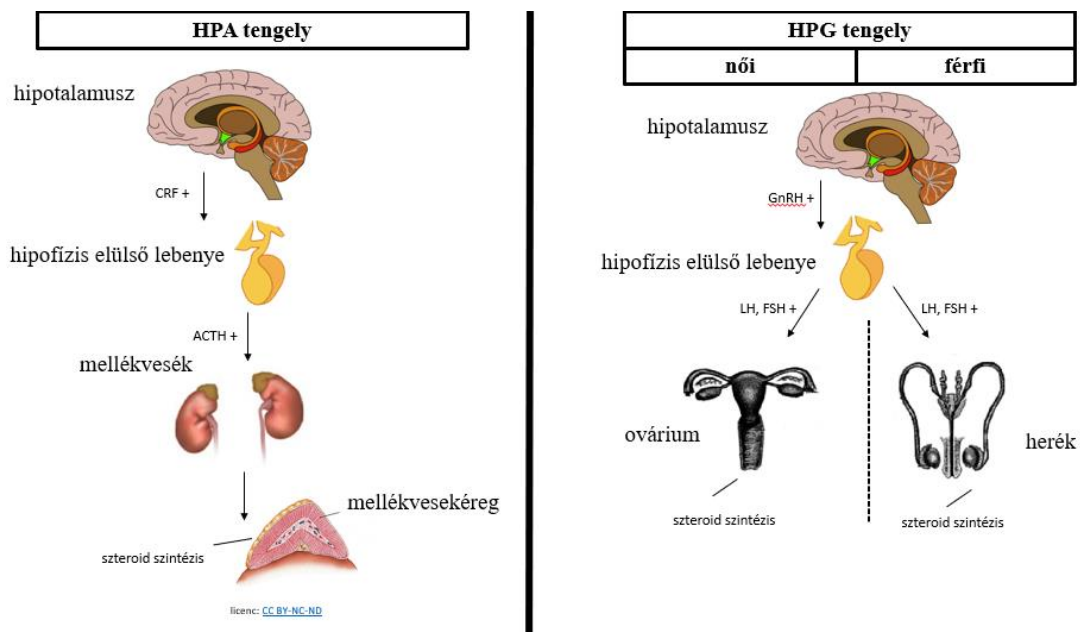
| Vizsgálati protokoll       |                               | Vizsgált paraméterek  |
|----------------------------|-------------------------------|---|
| <b>EROS-HPA (n=14)</b>     | ACTH és CTOL, válaszok ITT-re | ACTH és CTOL; ACTH és CTOL hipoglikémia alatt; ACTH és CTOL 30 perccel a hipoglikémia után; CTOL növekedés az ITT alatt   |
|                            | CTOL válasz CST-re            | CTOL 30 és 60 perccel az injekció után  |
| <b>EROS-STRESS (n=7)</b>   | nyál-CTOL változás            | nyál-CTOL ébredéskor és 30 perccel később; 16 órakor és 23 órakor; ébredési válasz  |
|                            | GH és prolaktin válasz ITT-re | GH és prolaktin; GH és prolaktin hipoglikémia alatt; GH és prolaktin 30 perccel a hipoglikémia után; prolaktin növekedés az ITT alatt   |
| <b>EROS-BASAL (n=30)</b>   | glükóz válasz ITT-re          | éhomi glükóz; glükóz hipoglikémia alatt; hipoglikémia ideje; adrenerg. neuroglükopén tünetek  |
|                            | hormon markerek               | teljes TEST és ösztradiol; IGF-1, TSH, szabad T3; összes katekolamin és metanefrin, noradrenalin, epinefrin, dopamin; metanefrinek, normetanefrinek   |
|                            | biokémiai markerek            | súlyedés, kreatin; CRP, laktrát; B12-vitamin, ferritin; neutrofilek, limfociták és eozinofilek; kreatin-kináz, LDL, HDL, trigliceridek, trombociták   |
|                            | arányok                       | TEST-ösztradiol arány; TEST-CTOL arány; neutrofil-limfocita arány; trombocita-limfocita arány   |
| <b>EROS-PROFILE (n=22)</b> | általános                     | éjszakai alvás időtartama és alvás minősége; libidó saját bevallás szerint, aktív tevékenységű órák száma   |
|                            | étkezési                      | napi kalória-, szénhidrát-, fehérje-, zsírbevitel   |
|                            | pszichológiai                 | POMS kérdőív profilja; POMS kérdőív alapján: harag, zavartság, depresszió, fáradtság és feszültség szintje  |
|                            | anyagcsere vizsgálat          | BMR, zsírégetés százalékos aránya a teljes BMR-hez viszonyítva  |
|                            | tesztelépítés                 | tesztzsír-százalék és izomtömeg, teljes vízter térfogata testtömeghez viszonyítva, extracelluláris vízter térfogata a teljes vízter térfogatahoz viszonyítva. <u>Visszérájis</u> zsír, mellkas kemlet, derék kemlet |
|                            |                               |   |

ACTH: adrenokortikotrop-hormon; CTOL: kortizol; ITT: inzulin tolerancia teszt; CST: cosyntropin stimulációs teszt; GH: növekedési hormon; TEST: tesztoszteron; TSH: tiroidea-stimuláló hormon; IGF-1: inzulinszerű növekedési faktor; T3: trijód-tironin; CRP: C-reaktív protein; LDL: kis sűrűségű lipoprotein; HDL: nagy sűrűségű lipoprotein; POMS: hangulati állapot profil kérdőív; BMR: alapanyagcsere. Cadegiani és mtsai. (2020) [7]

### 2.1.1. A szteroid háztartás élettani szabályozása

A mellékvesekéreg által termelt szteroid hormonok perhidro-ciklopentano-fenantrén vázzal rendelkeznek. Három hattagú gyűrű (A, B és C) adja a szerkezet fenantrén vázát, amihez kapcsolódik a ciklopentán (D) gyűrű. A különböző szteroid hormonok nagyon hasonló szerkezetűek, egymás prekurzorai és termékei a szteroidogenezisben. Az izomerek megkülönböztetésében legnagyobb jelentősége a hidrogénatomok, funkciós csoportok térszerkezetének és az oldallánc elhelyezkedésének van. A szteroid hormonok hidrofóbok, vízben oldhatatlanok, a keringésben nagyrészt transzportfehérjékhez reverzibilisen kötődve találhatóak meg. Szérum felezési idejük 30-90 perc.

A szteroidok elsősorban a mellékvesékben és a gonádokban termelődnek, emellett a placentában, májban, zsírszövetben, vékonybélben. A szteroid molekulák termelődését így elsősorban a hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg (HPA) és a hipotalamusz-hipofízis-gonád (HPG) tengely irányítja (1. ábra).



1. ábra: A hipotalamusz-hipofízis-mellékvese és hipotalamusz-hipofízis-gonád tengely működése.

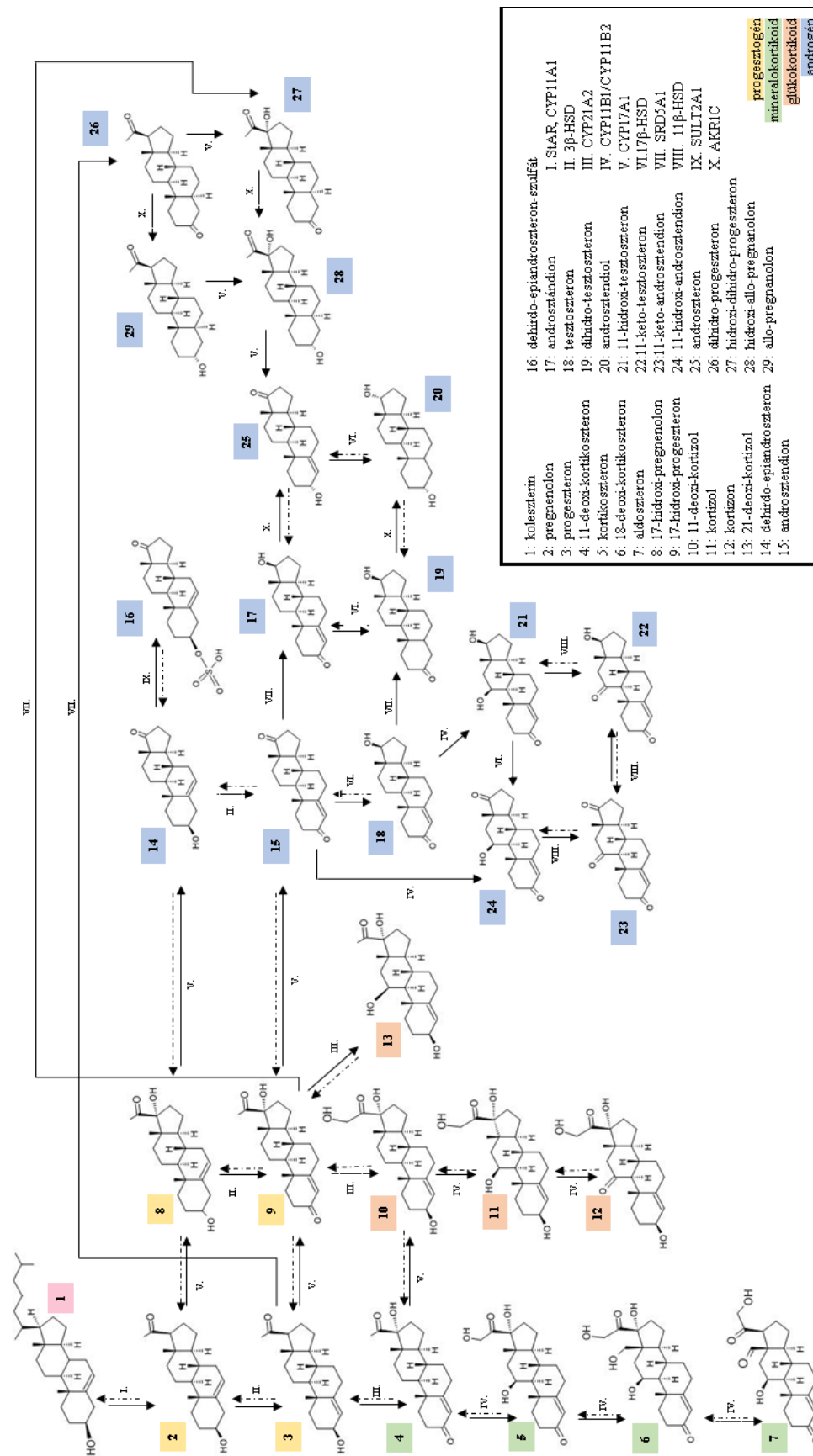
[saját készítésű ábra]

A termelt szteroid hormonok típusa, természete és mennyisége eltér a termelődésük két fő helyszínén, a mellékvesekéregben és gonádokban, amit egyes enzimek

aktivitása határoz meg. A szteroidok bioszintézisében részt vevő enzimek hidroxilázok, liázok, dehidrogenázok és izomerázok. A legtöbb szteroid szintézisben résztvevő enzim a citokróm-P450 (CYP) oxidázok csoportjának tagja. A szteroidogenezisben résztvevő legfontosabb enzimek és az általuk végzett reakciók (2. ábra):

- 3- $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (3 $\beta$ -HSD): androsztendion (ADRN) szintézise dehidro-epiandroszteronból (DHEA); 17 $\alpha$ -hidroxi-progeszteron (OHPG) szintézise 17 $\alpha$ -hidroxi-pregnenolonból (OHPE); progeszteron (PROG) szintézise pregnenolonból (PREG) (EC 1.1.1.145)
- 17,20-liáz: ADRN szintézise OHPG-ból; DHEA szintézise OHPE-ből (CYP17A1; EC 1.14.14.19)
- 21-hidroxiláz: 11-deoxi-kortizol (11DC) szintézise OHPG-ból; 11-deoxi-kortikoszteron (DCON) szintézise PROG-ból (CYP21A2; EC 1.14.14.16)
- 11 $\beta$ -hidroxiláz: CTOL szintézise 11DC-ből; CCON szintézis DCON-ból; kortizon (CTON) szintézise CTOL-ból (CYP11B1, CYP11B2; EC 1.14.15.4)
- 5 $\alpha$ -reduktáz: dihidro-tesztoszteron (DHTT) szintézise TEST-ből (EC 1.3.99.5)
- 17 $\alpha$ -hidroxiláz: OHPE szintézise PREG-ből; OHPG szintézise PROG-ból (CYP17A1; EC 1.14.14.19)
- aldoszteron-szintáz: ALDO szintézise CCON-ból; OHPG szintézise PROG-ból (CYP11B2; EC 1.14.15.4) [8]





2. ábra: A szteroid hormonok bioszintetikus útvonalai.

[saját készítésű ábra]

### **2.1.1.1. Az emberi mellékvesekéreg működése, szteroid hormon termelése**

A szteroid szintézis a mellékvesekéregben zajlik. A kéreg állomány három rétegre differenciálódott, ezek enzimösszetételükben, szövettani szerkezetükben, valamint hormontermelését illetően is eltérnek egymástól. A mellékvesekéreg három rétege a külső zona glomerulosa, a középső zona fasciculata és a belső zona reticularis. A zona glomerulosát szorosan egymás mellett elhelyezkedő gömbölyű sejtek alkotják. Ebben a rétegben elsősorban a mineralokortikoidok termelődnek, legfontosabb képviselőjük az ALDO. Alatta található a zona fasciculata, mely sugarasan elhelyezkedő sejtszlopokból áll. Ebben a rétegben történik főként a glükokortikoidok szintézise, amelyek közül a CTOL a legfontosabb. A harmadik, zona reticularis a velőállományt veszi körbe, sejtjei szabálytalan hálózatot alkotva helyezkednek el. Ez a réteg főként az androgének előállításának a helyszíne. [8,9,10] A szteroid hormonok szerepüket a kardiovaszkuláris, kardiorespiratorikus és metabolikus szabályzásban töltik be, hozzájárulnak a szervezet megfelelő só- és vízháztartásának regulációjához, a normális vérnyomás fenntartásához és a nemi működéshez is elengedhetetlenek. [11] A mellékvesevelőben történik a katecholaminok (adrenalin, noradrenalin) szintézise. A katecholaminok mellett a mellékvesevelő kromaffin sejtjei számos neuropeptidet és fehérjét is előállítanak, tárolnak és felszabadítanak. Ide tartoznak például az enkefalinok, pitvari nátriuretikus peptid (ANP), adrenomedullin és a kortikotropin.

A mellékvesekéreg aktiválódását, valamint a mellékvesekéregben a hormontermelés megkezdését a hipotalamuszban termelődő kortikotropin serkentő hormon (CRH) szabályozza, ami serkentőleg hat a hipofízis elülső lebenyében termelődő adrenokortikotrop hormonra (ACTH). Az ACTH közvetlenül fokozza a szteroid hormonok bioszintézisét. A mellékvesekéregben termelődő szteroidok szintéziséhez a sejtbe felvett koleszterint a szteroidogenezis helyére egy szteroidogénikus akut szabályozó fehérje (StAR) szállítja. A StAR az ACTH szabályozása alatt áll. [8,12] A HPA-tengely működése központi szerepet játszik a stressz-válasz kialakításában, működését feedback-mechanizmus jellemzi. A hipotalamusz és az agyalapi mirigy is érzékeli a keringő szteroid hormon koncentrációt. Ha túl sok vagy túl kevés a keringésben lévő hormon, akkor a hipotalamusz és a hipofízis területén a CRH, valamint az ACTH felszabadulása

negatív visszacsatolással megváltozik. Ez a visszacsatolás a CTOL esetében a legkifejezettebb. [13]

### **2.1.1.2. Gonádok szteroid hormon termelése**

A HPG tengely központi szerepet játszik az emberi reprodukcióban és emellett élettani folyamatokban. A gonádokban történő szteroid hormon szintézis fő szabályozója a hipotalamuszban termelődő gonadotropin-felszabadító hormon (GnRH). A GnRH a hipofízis elülső lebenyében termelődő lutenizáló hormon (LH) és folliculus stimuláló hormon (FSH) termelését fokozza, amelyek a keringésbe jutva az ivarmirigyek hormontermelését szabályozzák. Ezek a szintetikus útvonalak női szervezetben az ovárium szteroid (főként progeszteron, ösztroon) szintézisére, férfiaknál pedig elsősorban a herék TEST szintézisére hatnak.

### **2.1.1.3. Egyéb szervek szteroid hormon termelése**

A szteroidok kisebb mennyiségben a placentában, májban, zsírszövetben és vékonybélben termelődnek. A perifériás szövetekben a CTOL és CTON egymásba történő alakulását a 11- $\beta$ HSD izoenzimek (11- $\beta$ HSD1, 11- $\beta$ HSD2) végzik. A 11- $\beta$ HSD2 elsősorban a CTOL-t alakítja CTON-á a vesében, bélrendszerben, nyálmirigyekben. A CTON CTOL-á való átalakulást a 11- $\beta$ HSD1 enzim katalizálja, főként a májban, gonádokban, zsírszövetben, agyban és csontban. [14]

A TEST DHTT-ná alakul át az 5-alfa-reduktáz enzim hatására a szervezet perifériás szöveteiben, a prosztatában, herékben, a májban és az ováriumban. [15]

### **2.1.1.4. A szteroid hormonok csoportosítása**

#### **2.1.1.4.1. Mineralokortikoidok**

A mineralokortikoidok 21 szénatomot tartalmazó kortikoszteroidok. Koleszterinből indul ki a szintézisük, kezdő lépésként a koleszterinből PREG, majd abból PROG szintetizálódik, amin keresztül keletkeznek a 11- és 18-DCON, a kortikoszteron (CCON), valamint az ALDO. [16,17] Az ALDO a legfontosabb mineralokortikoid hormon az emberi szervezetben, koncentrációját a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) szabályozza. A szív- és érrendszerre az ALDO specifikus hipertrófiás és fibrotikus hatást fejt ki, megváltoztathatja az endothel működését. A só- és vízháztartás egyik fő szabályozó hormonja. Magas szintje diagnosztikus értékű primer- és szekunder hiperaldoszteronizmusban. A primer forma a mellékvesekéreg

ALDO-t termelő adenomája. Az ALDO koncentrációja alacsony egyes mineralokortikoid szintézisben résztvevő enzimek defektusa esetén, mellékvesekéreg-elégtelenségben, vagy glükokortikoid terápia hatására. [18, 19, 20, 21]

#### **2.1.1.4.2. Glükokortikoidok**

A glükokortikoidok szintézise ugyanazokból a prekursorokból indul ki, mint a mineralokortikoidoké. Koleszterin a kiinduló molekula, amelyből PREG, majd PROG keletkezik. A 17 $\alpha$ -hidroxiláz enzim segítségével keletkezik OHPG és OHPE a PREG-ből és PROG-ból. A két hidroxilált származék egymásba tud alakulni a 3 $\beta$ -HSD enzim hatására. A 11DC a 21-hidroxiláz enzim segítségével keletkezik az OHPG-ből, hasonlóan, mint ahogy a mineralokortikoidoknál a DCON a PROG-ból. A glükokortikoidok legjelentősebb képviselője, a CTOL a 11 $\beta$ -hidroxiláz enzim hatására keletkezik 11DC-ből. A glükokortikoidok széleskörű hatásokkal rendelkeznek. [22, 23] A CTOL-nak jelentős szerepe van a szervezet különböző stresszre adott reakcióban. Koncentrációját befolyásolja a cirkadián ritmus: hajnalban, illetve reggel a legmagasabb, és este, illetve éjszaka a legalacsonyabb. A CTOL napi ingadozásának a hiánya az egyik tünete a Cushing szindrómának. A nyál magas éjszakai koncentrációja a diagnózist megerősíti. Növekedett értékek mérhetők a hipofízis ACTH-termelő, illetve a mellékvesekéreg CTOL-termelő daganata esetén, de elhízásban, vagy cukorbetegségben, illetve CTOL terápia adásakor is. A stressz, éhezés ugyancsak megemeli a CTOL szintet, de összefüggésbe hozták a CTOL-t a stressz által kiváltott kardiovaszkuláris betegségekkel is. Mellékvesekéreg-elégtelenség mellett hipotalamusz-, illetve hipofízis alulműködés esetén is csökkent CTOL szint mérhető, de egyes enzim-defektusok esetén is, mint a kongenitális adrenális hiperplázia (CAH). [24,25,26]

#### **2.1.1.4.3. Androgének**

Az androgének szintézisének fő szervei az ivarmirigyek. A mellékvesekéregben jóval kisebb mennyiségben termelődnek az androgének. Az androgének szintézise is a PREG-en és PROG-on, majd OHPE-n és OHPG-n keresztül történik. Az androgének egyik fő képviselője a DHEA a 17,20-liáz enzimmel keletkezik az OHPE-ből, ugyanezzel az enzimmel az androgének közül az ADRN az OHPG-ből. Jelentős androgének még a DHEA-ből szulfo-transzferáz enzimmel keletkező

szulfát-származék, a dehidro-epiandroszteron-szulfát (DHES) az ADRN-ből aromatáz enzim hatására keletkező TEST, valamint az ebből  $5\alpha$ -reduktázzal keletkező DHTT. [27,28] A DHES meghatározásának jelentősége van a virilizáció diagnosztikájában, emelkedett koncentrációja mérhető policisztás ovárium szindróma (PCOS), egyes daganatok (mellékvese- és hipofízis daganatok), illetve Cushing-kór esetén. [25,29] A TEST férfiaknál a legnagyobb koncentrációban termelődő androgén hatású hormon. A TEST, valamint a belőle szintetizálódó DHTT tanulmányok alapján jelentős hatással vannak a szív- és érrendszerre is. [30,31] Az ADRN az androgének csoportjába tartozik, a TEST keletkezésének közti terméke, a TEST közvetlen prekuzora, azonban kevésbé jelentős az androgén aktivitása. Koncentrációját a cirkadián ritmus és a menstruációs ciklus is befolyásolja, termékeny korú nőkben magasabb a szintje, mint posztmenopauzában. Meghatározásának diagnosztikus értéke van mellékvesekéreg daganatoknál, egyes enzimdefektusok (pl.: CAH, valamint PCOS) esetén. Az ADRN szerepet játszik a fizikai teljesítményben is.

#### **2.1.1.4.4. Progesztogének**

A progesztogének közé tartoznak a PREG, PROG, OHPE és OHPG. Az OHPG meghatározásának leggyakoribb indikációja a 21-hidroxiláz enzim deficiencia kimutatása. Emellett jelentős még a meghatározása többek között korai nemi érés, virilizáció, intersex állapotok, Cushing-kór, androgén-termelő daganatok esetén. Jellemzően emelkedett OHPG szint mérhető mellékvesekéreg-hiperplázia során, csökkent Addison-kórban, glükokortikoid terápia esetén. A CAH kialakulása enzimdefektusok következménye, legtöbb esetben a 21-hidroxiláz enzim elégtelen működése okozza. A  $11\beta$ -hidroxiláz és a  $3\beta$ -dehidrogenáz enzimek hiánya is kiválthatja, azonban ez jóval ritkábban fordul elő. Mivel az átalakítást végző enzim hiányzik, vagy nem működik megfelelően, ezért az OHPG felhalmozódik, míg a keletkező végtermékek, mint CTOL és ALDO szintje pedig csökkennek. A CAH következménye lehet virilizáció, akár sóvesztés a mineralokortikoid képződés károsodása miatt. [32] A CAH diagnózisa a sportorvoslás szempontjából is fontos, a betegség fennállása, illetve a betegeknél alkalmazott terápia egy sportoló esetében befolyásolhatja a teljesítményt, így nem csupán egészségügyi, de akár etikai kérdéseket is felvethet egy sportolónál a CAH fennállása. [33] A PROG a petefészekben, továbbá terhesség esetén a placentában is termelődik, valamint a

mellékvesekéregben is. Funkcióit tekintve, mint a sárgatest fő szteroid hormonja, az ivarmirigyek szabályozásában játszik szerepet, természetesen koncentrációját a menstruációs ciklus, az életkor és a terhesség fennállása is befolyásolja.

#### **2.1.1.4.5. Ösztrogének**

A szteroid hormonok csoportján belül az ösztrogének azok a nemi hormonok, amelyeknek szerepe van a női nemi szervek kifejlődésében, működésük szabályozásában és a női másodlagos nemi jellegek kialakításában. A PROG-nal együtt a menstruációs ciklus, az emlő és a méh növekedésének szabályozásában, valamint a terhesség fenntartásában is részt vesznek. Az ösztrogének hatással vannak továbbá a csontépítő és -bontó folyamatokra, plazma fehérjék és lipoproteinek keringő koncentrációjára is. Mivel kutatásunk során ösztrogén hormonokat nem vizsgáltunk, a dolgozat szakirodalmi áttekintésében nem kerülnek részletes bemutatásra.

## **2.2. A fizikai aktivitás hatása az endogén szteroid hormonok termelésére**

Az endogén szteroid hormonok a stressztűrés, az edzésre adott válasz, túledzettség biomarkerei lehetnek. A szteroidok termelődése és stressz intenzitása, típusa közötti összefüggés még nem tisztázott. [34,35,36,37] Régóta irányulnak kutatások az egyes szteroidok fizikai aktivitás hatására, edzett sportolók szervezetében bekövetkező változásainak jobb megismerésére. Legtöbb adat a CTOL, TEST, DHEA hormonokra vonatkozóan áll rendelkezésre.

Fizikai terhelés hatására a mellékvesekéregben fokozódik a hormonszekréció, a termelődött szteroid hormonok pedig a keringésbe jutva széleskörű hatásokat fejtenek ki.

A sportolók folyamatos ellenőrzése és állapotfelmérése, valamint a fiatal sportolók kiválasztásában, pszichológiai és fizikai edzésprogramjuk optimalizálásában is rendkívül fontos a szteroid metabolitok meghatározása. [38]

Sok esetben az eredmények ellentmondásosak abból a szempontból, hogy az egyes szteroidok koncentrációja terhelés hatására milyen irányba változik. A szakirodalmi adatok alapján az olyan vizsgálatok eredményei sem egyértelműek, amelyekben sportolókat és kontrollokat hasonlítottak össze. Egyes vizsgálatokban

sikerült kimutatni különbséget a két csoport között, míg másokban nem. Azokban az esetekben azonban, amikor volt kimutatható különbség a két csoport között, az eltérések nem következetesen ugyanarra a csoportra vonatkoznak. [39,40]

Cevada és mtsai. (2014) összefoglalták azokat a tanulmányokat, amelyekben nyál mintából CTOL-t vizsgáltak sportolóknál. A legtöbb általuk feldolgozott kutatás arra az eredményre jutott, hogy nincs szignifikáns különbség a sportolók és a szintén vizsgált kontroll csoportok között a nyál CTOL koncentrációját tekintve. Mindössze három kutatásban (az összesen bemutatott tizenháromból) találtak magasabb hormon szintet a sportolói csoportban. [41] A CTOL-t vizsgálják terhelés, többségében fizikai aktivitás hatására. Nyál mintákban a CTOL koncentráció növekedését írták le. [11] Hasonló eredményre jutottak Budde és mtsai. (2010), amikor iskolások nyál CTOL szintjének változását vizsgálták fizikai aktivitás hatására. Egy másik közleményében Budde és mtsai. (2014) arra is felhívják a figyelmet, hogy az ilyen jellegű vizsgálatoknál kiemelten fontos a vizsgálatok helyes megtervezése, figyelembe kell venni a szteroid hormonok koncentrációit befolyásoló tényezőket, mint például a napszaki ingadozás. [42,43] A CTOL-lal együtt vizsgálják még a TEST-t, valamint DHEA-t, amelyekről leírták, hogy terhelés hatására mindkét irányba változhat a koncentrációjuk. Azokban az esetekben, amikor edzett és edzetlen csoportokat is vizsgáltak, egyes eredmények azt mutatták, hogy a két csoport szteroid koncentráció változása eltérő. [44,45,46,47] A DHEA és DHES esetében is mutattak ki koncentráció-növekedést fizikai aktivitás hatására, valamint a DHES és CTOL esetében amatőr és profi sportolói csoportok között mutattak ki eltérő választ. [48,49,50]

A szakirodalomban egyes szteroidokat kevésbé gyakran vizsgálnak fizikai terhelés hatására, ilyen az ALDO, a CTON vagy a CCON. Azonban ismert, hogy a fizikai terhelés az ALDO szintézisét is stimulálja a mellékvesekéregben. A CTON és CCON koncentrációja is fizikai aktivitás hatására nőhet, vagy akár csökkenhet. [51,52]

### **2.3. Sportolók túledzetségének vizsgálata**

A sportolók túledzetségének, az OTS diagnosztizálásának, továbbá a sportolók kiégésének felmérésének általánosan elfogadott módszere a kérdőíves felmérések alkalmazása. A kérdőíves módszerekkel szemben ritkábbak a laboratóriumi vizsgálatok ennek megítélése céljából, főként a mentális terhelés felmérése esetén.

A túledzettség gyanúja esetén a sportorvos tehet javaslatot szűrővizsgálatokra, átfogó anyagcsere vizsgálatra (beleértve a vesefunkciót, káliumot, magnéziumot és glükózt), és egyéb paraméterek (teljes vérkép, süllyedés, C-reaktív protein, vas vizsgálatok, kreatin-kináz, és pajzsmirigy-stimuláló hormon) vizsgálatára.

Az OTS diagnosztizálása esetén a hormonális markerek alkalmazása nehézséget okozhat több szempontból is, olyan tényezők miatt, mint a hormonszintek napi, vagy időszakos ingadozása, menstruációs ciklus, vagy akár táplálkozás. Az OTS-diagnózis kapcsán leggyakrabban a CTOL szint vizsgálatára került sor. Korábbi vizsgálatok szerint a nyugalmi CTOL koncentráció nem különbözik túledzett, illetve nem túledzett személyeknél. [53]

A CTOL mellett a TEST koncentrációk, valamint az egyes szteroid koncentráció-arányok változásának vizsgálata kapcsán is ellentmondásosak a szakirodalmi adatok. A TEST/CTOL és a CTOL/DHEA koncentrációk arányát a sportélettanban alkalmazzák az edzés intenzitásának értékelésére. [47,54,55] A TEST/CTOL arány mellett a DHEA/CTOL koncentráció-arányt is az extrém fizikai stressz biomarkereként alkalmazták, megerősítik a túlterhelést. Szakirodalmi adat alapján az erőnléti edzés a TEST/CTOL arány csökkenéséhez vezet, továbbá szignifikánsan csökkent CTOL/DHEA arány észlelhető közvetlenül a fizikai terhelés után. [46] A krónikus túledzettség súlyos egészségügyi problémákhoz, például veseelégtelenséghez vezethet. Ha a fizikai túledzés okozta stressz nem szűnik meg, a mellékvese-problémák súlyosbodhatnak. Erősen túledzett sportolóknál Addison-kór is kialakulhat. [4]

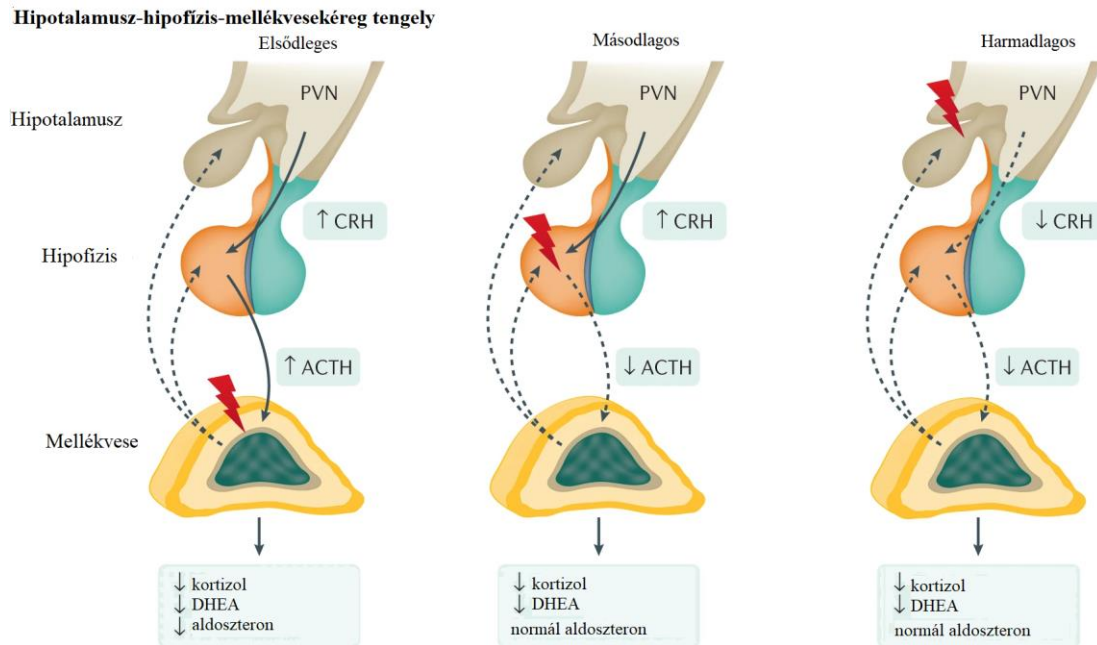
## **2.4. Szteroid hormon háztartás vizsgálatának további fontos vonatkozásai élsportolóknál**

### **2.4.1. A mellékvesekéreg-elégtelenség**

A szteroid hormonok meghatározása kiemelten fontos a látens endokrin rendellenességek előfordulásának mielőbbi feltárásában. [56] Az endogén szteroidszinteket különféle állapotok befolyásolják. Értékeik változnak a korrallal, eltérőek férfiakban és nőkben, továbbá befolyásolja a cirkadián ritmus, menstruációs ciklus, különböző fejlődési fázisok, mint pubertás kor vagy menopauza, de a terhesség is. Ezeken felül, például vese- és mellékvese működési zavarok,



betegségek, gyógyszeres kezelés vagy dopping hatására is megváltozhatnak az értékeik. [57] Elsődleges, másodlagos és harmadlagos mellékvesekéreg-elégtelenséget különböztetünk meg (3. ábra).



**3. ábra: A mellékvesekéreg-elégtelenség típusai.**

**PVN: a hipotalamusz paraventriculáris magja, CRH: kortikotropin-serkentő hormon, ACTH: adrenokortikotrop-hormon. Hahne és mtsai. (2021) [58]**

A primer mellékvesekéreg-elégtelenség vezető oka lehet a CAH. A CAH-ot a leggyakrabban a szteroidogenezisben résztvevő 21-hidroxiáz enzim veleszületett hiánya okozza. Primer mellékvesekéreg-elégtelenségben a glükokortikoidok hiánya miatt elmarad a CTOL negatív visszacsatolása a hipotalamuszra és hipofízisre, ez emelkedett CRH és ACTH szintet eredményez. Ezen kívül csökken az ALDO szekréció, ami fokozott renin felszabadulást eredményez a vesében. Másodlagos mellékvesekéreg-elégtelenségben károsodott az ACTH szintézis, ezáltal elégtelen lesz a mellékvesekéreg CTOL és DHEA termelése, viszont az ALDO termelése nem károsodik, a RAAS működése nem sérül. A terciér mellékvesekéreg-elégtelenség okai a hipotalamuszt károsító daganatok, gyulladásoz folyamatok, további ok lehet az exogén glükokortikoidok adása. Minden olyan beteget, akinél nagy dózisú glükokortikoid terápiát alkalmaznak, veszélyeztetettnek kell tekinteni a mellékvesekéreg-elégtelenség kialakulásának szempontjából. A hipotalamusz csökkent CRH szekréciója alacsonyabb ACTH, CTOL és a DHEA szintézist

eredményez, míg az ALDO szekréció változatlan, hasonlóan, mint a másodlagos formában. [58]

### **2.4.2. A biológiai útlevél**

A sportolók biológiai útlevele (ABP) kifejezést a 2000-es évek elejétől használják, hematológiai és egyéb paraméterek (például vérdopping markereket) monitorozására, sportolók profilozásának részeként. Az ABP-t a Nemzetközi Doppingellenes Ügynökség (WADA) hozta létre és 2009. december 1-jén lépett hatályba. Az eredetileg ABP eredetileg kizárólag a hematológiai modult érintette. A hematológiai modul a vérdopping markerekről nyújt információt. A modul rendeltetése olyan tiltott anyagok és/vagy tiltott módszerek használatának felderítése, amelyek fokozzák az oxigénszállítást, például az eritropoézist stimuláló szerek, vértranszfúzió alkalmazásával. A hematológiai modul célja nem csak az eritropoézist stimuláló szerek használatának azonosítása (tiltólistán szereplő S2-es csoportba tartozó peptid hormonok, növekedési faktorok és egyéb anyagok), hanem a tiltólista M1-csoportjában található tiltott módszerek használatának felderítése is (vér- és vérkomponensek manipulációja). A WADA által meghatározott hematológiai modulba tartoznak például a rutin vérkép vizsgálat paraméterei.

Az ABP 2014-ben kiegészült a szteroid modullal, amelynek célja egy sportoló szteroid-profiljának longitudinális követése volt. Az ABP által nyújtott információk felhasználhatóak céltesztelésre vagy a további vizsgálatok hatékony irányítására, alkalmasak az átfogó doppingellenes stratégiák további finomítására és megerősítésére, valamint a doppingellenes szabálysértések nyomon követésére. A szteroid modul a szteroid-dopping markereiről nyújt információt, célja az exogén módon bejuttatott anabolikus androgén szteroidok (AAS) azonosítása, mint például a szelektív androgén receptor szabályozók (tiltólista 2.1-es csoportja). A szteroid modul ugyancsak segíti azonosítani a kicserélt vagy manipulált vizeletmintákat.

Jelenleg a következő markerek és szteroid koncentráció-arányok tartoznak a szteroid modulba [59,60]:

- TEST
- epitesztoszteron
- androszteron
- etiocholanolon
- $5\alpha$ -androsztan- $3\alpha,17\beta$ -diol

- 5 $\beta$ -androsztan-3  $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol
- TEST / epitesztoszteron
- androszteron / TEST
- androszteron / etiocholanolon
- 5 $\alpha$  -androsztan-3  $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol / 5 $\beta$ -androsztan-3 $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol
- 5  $\alpha$  -androsztan-3  $\alpha$ ,17 $\beta$ -diol / epitesztoszteron

### **2.4.3. Anabolikus androgén és dizájner szteroidok tesztelése élsportolóknál**

Az anabolikus szteroidok a teljesítményt fokozó szerek közé sorolhatóak. Más drogoktól eltérően eufóriát nem okoznak, azonban lehetnek közvetett és közvetlen hatással a használó hangulatára. Az anabolikusandrogén szteroidok a TEST hormonhoz nagyon hasonló mesterségesen vagy a szervezet által előállított vegyületek. Ismerünk nem-szteroid anabolikus szerek közé tartozó anyagokat, amelyeket az emberi szervezet termel és amelyekkel visszaélnék a teljesítmény fokozása érdekében (pl.: inzulin, az inzulinszerű növekedési hormon, humán növekedési hormon. [61] Az anabolikus szteroidok használatának problémája már serdülőkorban is gyakran megjelenik. Egy 2000-ben megjelent tanulmány arról számolt be, hogy a felmérésben résztvevők közül a serdülő fiúk 3-12%-a, míg a serdülő lányok 1-2%-a használt már anabolikus szteroidokat. [62,63] Egy 2019-es tanulmány szerint 11 162 diákok 3,3%-a használt már anabolikus szteroidot, a fogyasztók többsége fiú volt. [64]

A tesztelésben bekövetkezett változásoknak és finomításoknak köszönhetően javult a doppingvétségek észlelésének lehetősége. Például a hosszútávon ható és kimutatható szteroid metabolitok felfedezése meghosszabbította a droghasználat kimutatásának időablakát. Az egyre érzékenyebb vizsgálati módszerek elérhetővé válása lehetővé teszi az alacsony kimutatási határral rendelkező metabolitok azonosítását.

Az élsportolók körében különböző tesztelési eljárások vannak érvényben annak érdekében, hogy megelőzzék és csökkentsék a szteroid használatot, azonban folyamatosan új szteroid dizájner drogok válnak elérhetővé. Az ilyen típusú szteroidok használatának korai felismerése céljából a tesztelést végző laborok minden drogteszt minta adatait tárolják. A későbbiekben ezeket a mintákat

referenciaként alkalmazzák fals-pozitív esetek elkerülése érdekében. A dizájner szteroidok hosszú távú használata például a vizeletben kimutatható endogén szteroidok koncentrációjának csökkenése révén észlelhető. Az anabolikus szteroidok, dizájner szteroidok azonosítása szempontjából is fontos a szteroid-profil meghatározás már fiatal kortól, a sportolói pályafutásra való felkészüléskor. Egy 2014-es amerikai felmérés szerint az anabolikus szteroidokkal élők 22%-a már 20 éves kora előtt használ AAS-t. [65,66] Az endogén szteroidok profilalkotása további célokat is szolgálhat, többek között értékes kiegészítője lehet az ABP-nek felnőtt és serdülő korban egyaránt. [59,60,67]

## **2.5. Az endogén szteroidok vizsgálati módszerei**

A szteroid hormonok hatásainak és szintézisének vizsgálatához elengedhetetlenek a korszerű bioanalitikai technikák, eljárások. A szteroidmeghatározás legáltalánosabb módszerei az immunoassay elven alapuló módszerek, illetve a kromatográfiával kapcsolt tömegspektrometrián alapuló módszerek. [68]

### **2.5.1. Immunoassay technikák**

Az immunoassay technikák antigén-antitest reakciókon alapuló módszerek, amelyekben belül megkülönböztetünk kompetitív és nem kompetitív típusú. Az endogén szteroid meghatározásához használt kompetitív eljárások között kiemelten fontos a radioimmunoassay (RIA): a radioaktív anyaggal jelölt antigénhez adnak antitestet, valamint biológiai mintát, amelynek antigén tartalma ismeretlen. A minták jelöletlen antigénjei és a jelölt antigének versengenek a rendszerhez adott antitestekhez való kötődésért. További, gyakran alkalmazott módszer az elektrokemilumineszcens immunoassay (ECLIA), amelynek alapja elektrokemilumineszcens jel megváltozása immunreakció lejátszódásának eredményeként. A kemilumineszcens immunoassay (CLIA) esetében, jelölő anyagként egy kemilumineszcens anyagot alkalmaznak, hasonlóan, mint a kemilumineszcens mikropartikuláris immunoassay (CMIA) esetében, amely lényege, hogy a vizsgált metabolitok egy mikrorészecskéhez kapcsolódó antitesthez kötődnek, majd fénykibocsátásuk alapján történik a detektálás.

A klinikai kémiában az immunoassay módszereket szteroidanalízis céljából széleskörben választják elérhetőségük, érzékenységük, és költséghatékonyságuk,

valamint a minta-előkészítési eljárások egyszerűsége miatt. Azonban az immunoassay technikák ismert korlátai a hasonló analitokkal adott keresztreakciók, az érzékenységi és a standardizációs problémák. A RIA-val történő meghatározások esetében további nehézséget jelent, hogy a vizsgáló laboratórium és működtetése radioaktív hatósági engedélyhez kötött, a vizsgálatokat végző munkatársakra speciális előírások vonatkoznak. Az immunoassay módszerekkel történő meghatározások komoly korlátja, hogy a forgalmazó határozza meg a mérhető analitokat, nem lehetséges multiplexált mérések kivitelezése. [69]

## **2.5.2. Folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometria**

Napjainkban egyre inkább elterjednek a folyadékkromatográfival kapcsolt tandem tömegspektrométer (LC-MS/MS) alkalmazásával végzett vizsgálatok. A tömegspektrométer (MS) ionforrás egységében elektromos feszültség alkalmazásával a töltéssel nem rendelkező részecskékből ionokat állítunk elő.

Az LC-MS/MS eljárással történő meghatározás specifikus, érzékeny, rugalmasan bővíthető. Használatának legfontosabb előnye, hogy olyan, klinikailag jelentős szteroid vegyületek vizsgálatára is lehetőség nyílik, amelyek esetében immunoassay módszer nem áll rendelkezésre [pl. 21-deoxi-kortizol (21DC), DHTT]. További előnye az immunoassay módszerekkel szemben, hogy több szteroid vegyület azonos folyamatban történő, multiplexált meghatározására alkalmas, kimondottan jól használható hasonló szerkezetű vagy egymás meghatározását zavaró vegyületek elválasztására. [70]

### **2.5.2.1. A folyadékkromatográfia működésének rövid áttekintése**

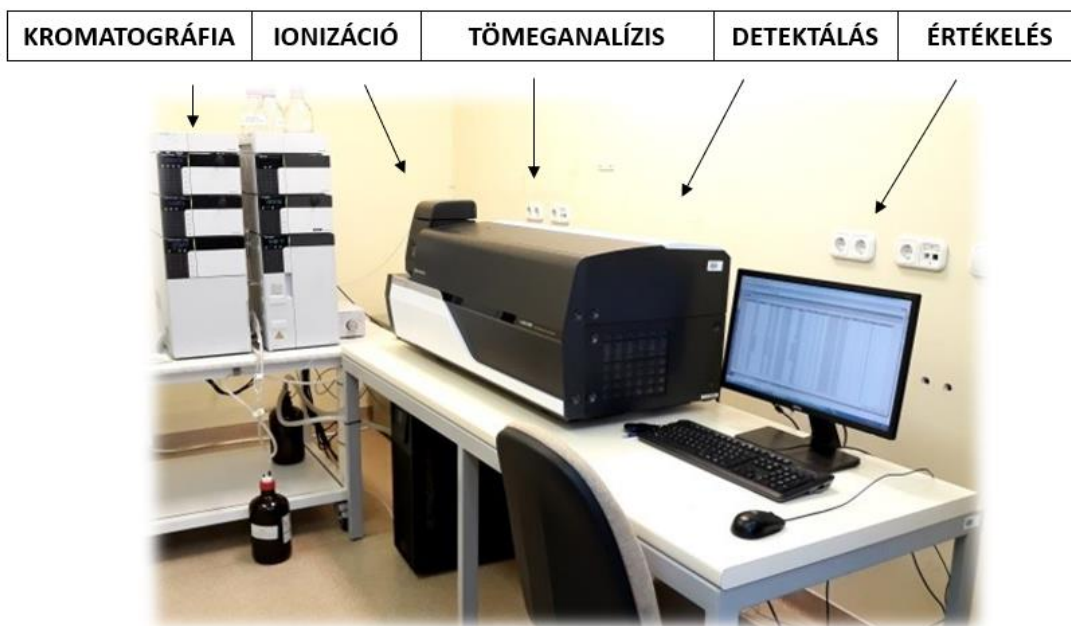
A folyadékkromatográfias elválasztás során az állófázis egy kémiaiilag módosított felszínnel rendelkező finomszemcsés töltet (a részecskék átmérője a jelenleg használt rendszerekben tipikusan 1,7-5  $\mu\text{m}$ ), amelyen a mintaoldat folyadék halmazállapotú mozgó fázissal (folyadék) elegyedve, nagy nyomás alkalmazásával halad át. A mintaoldat komponensei az oszlopon való áthaladás közben kémiai jellemzőiktől függő kölcsönhatásba lépnek az álló fázissal. Az erősebb reverzibilis kölcsönhatást kialakító komponensek több, míg a gyengébb kölcsönhatást kialakító vegyületek kevesebb idő alatt hagyják el az állófázist. Ennek eredményeként az egyes

komponensek egymástól térben és időben elválnak, és egymás után jutnak a tömegspektrométerbe.

### **2.5.2.2. Az alkalmazott folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometriai eljárás működésének rövid áttekintése**

A folyadékkromatográfiás rendszerben a mozgó fázis a tömegspektrométer ionforrásában magas hőmérsékleten, nagy inert gázáram mellett porlasztásra kerül, a minta komponensek ionizálódnak. Az ionokat a tömeganalizátor egységek folyamatosan változó elektromágneses tér kialakításával tömeg/töltés ( $m/z$ ) arány szerint elválasztják. A folyadékkromatográfiás elválasztáshoz leggyakrabban használt ionizációs az elektropray ionizáció (ESI). Az ESI alkalmazása során a mintát nagyfeszültség (3000-5500 V) alá helyezett kapillárison keresztül juttatjuk az ionforrás térbe, az elektrosztatikus tér hatására a kapillárist elhagyó, porlasztott folyadék felszínén töltéstöbblet lesz, és töltéssel rendelkező folyadékcseppek szakadnak le. Az ionforrás térben alkalmazott magas (200-700 °C) hőmérséklet és a relatíve nagy gázáram hatására a beporlasztott cseppek mérete dinamikusan csökken, a folyadékcseppek felszínén meglévő töltéssűrűség folyamatosan nő, végül Coulomb-robbanás következik be, így szabadon repülő ionok kerülnek az ionforrás terébe.

Az ionforrásból kilépő ionok tömeg szerinti elkülönítése a tömeganalizátor egységek feladata. A tandem tömegspektrométerekben (MS/MS) két, vagy több analizátort kapcsolnak egymás után. A hármas kvadrupól (QqQ) egy olyan hibrid tömeganalizátor, amely három egymás után kapcsolt kvadrupól egységet tartalmaz. A mennyiségi meghatározás során az első tömeganalizátor egység feladata az ionforrásban keletkező ionok közül a prekursor ion kiválasztása. A kiválasztott ion az ütközési cellában fragmentálódik, létrejönnek a nagymértékben szerkezet-specifikus termékionok, amelyek közül egy újabb analizátor egység választja ki a detektált iont. Az analizátorból kilépő ionok számával arányos intenzitású jelet a detektor egység szolgáltatja. A detektorok, valamint a számítógépes szoftver segítségével kivitelezhető a mennyiségi analízis. Az LC-MS/MS rendszer egységei és azok funkciói a 4. ábrán látható.



4. ábra: Az LC-MS/MS rendszer áttekintése. Shimadzu Nexera X2 ultrahatékonyaságú folyadékkromatográfjal kapcsolt Shimadzu LCMS-8060 hármaskvadrupol tömegspektrométer.

[saját készítésű ábra]

### 2.5.2.3. A folyadékkromatográfiával kapcsolt tandem tömegspektrométerrel végzett méréshez történő minta-előkészítés lehetőségei

#### Fehérjementesítés

A folyadék halmazállapotú biológiai mátrixok közül a vér, illetve az ebből elválasztható plazma vagy szérum fehérjéket tartalmaznak. Az ilyen mintákat nem juttatjuk direkt módon a rendszerbe, mert fehérjetartalmuk kicsapódhat a szerves oldatokkal, pufferekkel való reakció következtében, ami a HPLC-oszlopot károsítja, az MS detektálás lehetőségét jelentősen rontja. A fehérjementesítés egy gyors és egyszerű minta-előkészítési folyamat, amely eredményeként a kicsapódott fehérjék elválaszthatók az analitokat tartalmazó felülúszótól. [71]

#### Szilárd fázis által támogatott folyadék extrakció

A szilárd fázis által támogatott folyadék extrakció (SLE) a hagyományos folyadék-folyadék extrakció (LLE) nagy áteresztőképességű alternatívája. Egy speciális porózus szorbensen az analitokat tartalmazó vizes közegű minta megkötődik, mindaddig, amíg az analitokat vízzel nem elegyedő szerves oldószerrel (pl.: etil-

acetát, diklór-metán) nem eluáljuk erről a szorbensről. Előnyei, hogy nincs emulzióképződés az eljárás közben, ami az analitok visszanyerését segíti, valamint könnyen automatizálható, egyszerű és gyors. [72]

### **Szilárd fázisú extrakció (SPE)**

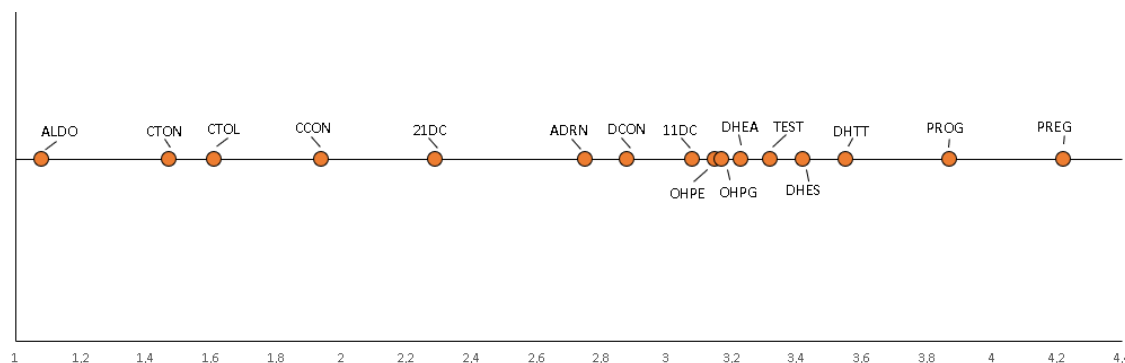
A szilárd fázisú extrakció során a cél a meghatározandó analitok szelektív elválasztása és dúsítása különböző biológiai mintákban. Az SPE eljárás az oldott anyag és a szorbens anyag közötti interakciókon és affinitáson alapszik. A folyadék minták megfelelő előkezelést követően a szorbens anyagot tartalmazó előkondicionált oszlopra, kerülnek, ahol a meghatározandó analitokat a szorbens visszatartja. Az interferáló mátrix-komponensek azonban áthaladnak az állófázison, a meghatározandó analitokat pedig arra alkalmas oldószerrel az állófázisról eluálni lehet. Az eluátum szárítását követően, a szárítási maradékot az LC-MS/MS vizsgálat során alkalmazott mozgó fázissal kompatibilis oldószerben oldjuk.

#### **2.5.2.4. A szteroid-profilozáshoz használt folyadékkromatográfiával kapcsolat tandem tömegspektrométer rendszerek és mérések jellemzése**

Az LC-MS/MS jól bevált eljárás a szteroid-profil analízishez. A szteroidok kromatográfiás elválasztására leginkább fordított fázisú HPLC-rendszert használnak apoláris állófázissal (pl.: C<sub>18</sub>, C<sub>8</sub>, fenil-csoporttal; (tipikusan 5-10 cm hosszú, 2-4,6 mm belső átmérőjű). Az alkalmazott mozgó fázisok metanol, acetonitril és víz. Bizonyos mozgó fázis-adalékok használata (pufferek, pH-módosítók) jelentősen növelhetik a kromatográfia és az ionizáció hatékonyságát. Gyakran alkalmaznak ultra-hatékonyságú folyadékkromatográfiás készüléket (UHPLC), amely előnye, hogy növeli a kromatográfias felbontást, az elválasztás sebességét. A tömegspektrométerek ionforrásait tekintve a szteroid analízishez leginkább alkalmazott típus az ESI. A meghatározás érzékenységét és specificitását tovább növeli a QqQ analízátor használata. Egy prekursor ion egy vagy több termék ionra történő fragmentációjának nyomonkövetését egy időben több ionátmenettel, többszörös ionátmenet monitorozásnak nevezzük (MRM). Módszerfejlesztéskor az ionátmeneteket gondosan kell kiválasztani és értékelni, mert az a módszer szenzitivitását és specificitását jelentősen befolyásolja.



A szteroid hormonok koncentrációja a biológiai mintákban nagyon különböző tartományba esnek, sok esetben nagyságrendi különbségekkel. Az egyes szteroidok koncentrációja szempontjából további nehézséget okoz az is, hogy az adott analitot milyen mintában kívánjuk kimutatni. Kihívást jelent a különböző biológiai mátrixokból történő eltérő polaritású szteroidok kinyerése is. A szteroidok extrakciójának hatékonysága függ a minta-mátrix jellemzőitől, komplexitásától, a tisztítási és töményítési eljárásoktól. Vizelet minták vizsgálatakor a konjugált formában jelen lévő szteroidok kimutatása további kihívást jelent. A minta-előkészítési eljárások sok manuális munkát igényelnek, több lépésből állnak, figyelembe kell venni az adott mintában található szteroidok koncentrációinak különbsége mellett eltérő polaritásukat is (5. ábra).



5. ábra: A szteroid hormonok log-P értékei.

A log-P érték a vegyületek hidrofobicitását jellemzi. ALDO: aldoszteron; CTON: kortizon; CTOL: kortizol; CCON: kortikoszteron; 21DC: 21-deoxi-kortizol; ADRN: androsztendion; DCON: 11-deoxi-kortikoszteron; 11DC: 11-deoxi-kortizol; OHPE: 17- $\alpha$ -hidroxi-pregnenolon; OHPG: 17- $\alpha$ -hidroxi-progeszteron; DHEA: dehidro-epiandroszteron; TEST: tesztoszteron; DHES: dehidro-epiandroszteron-szulfát; DHTT: dihidro-tesztoszteron; PROG: progeszteron; PREG: pregnenolon. [saját készítésű ábra]

Szintén kulcsfontosságú szempont a szelektivitás, mert a szteroid analitok szerkezete nagyon hasonló, átfedések lehetnek a retenciós időben, molekulatömegük között, fragmentációs mintázatukban. Több szerkezeti izomer ismert, ezek névleges moláris tömege megegyezik (pl.: TEST és DHEA), valamint az együtt eluálódó analitoknak lehet azonos karakterisztikus prekursor és termék ionja. Az ilyen szerkezetiileg hasonló szteroidoknak nagyon hasonló lehet a fragmentációs mintázata is. LC-MS/MS analízis esetén a szteroidok közötti „áthallás” ugyancsak befolyásolja az érzékenységet és a mérési pontosságot. A szteroid koncentrációk túlbecslését okozhatja az áthallás, ha csak a két szteroidnak nem különbözik a fragmentációs mintázata. Az MRM átmenetek pontos meghatározása szükséges a LC-MS/MS

analízis nagyfokú specificitásának eléréséhez. Az egyes laboratóriumokban bevezetett szteroid-profilozó módszerek eltérőek a vizsgált szteroid metabolitokat, a minta-előkészítési és mérési eljárásokat érintően, ezért mindezek laboratóriumok közötti eltéréseket okozhatnak. Az extenzív minta-előkészítési eljárások, valamint a méréstechnikai kihívások és összetett eredmény-kiértékelés miatt fontos még a megfelelő kompetenciával rendelkező, képzett humán erőforrás is.

[73,74]

### **2.5.3. A szteroid-profilozás orvosbiológiai és humámdiagnosztikai alkalmazása**

Az LC-MS/MS technikával végzett szteroid hormonok profilozó vizsgálata (szteroidomika) széleskörűen használható a fent említett területeken. A kidolgozott profilozó módszerek lehetővé teszik, hogy klinikailag hasznos adatokat nyerjünk egyetlen méréssel ugyanazon mintából. A diagnosztikailag fontos metabolitok profiljának felvétele különösen hasznos sok betegség esetén a helyes diagnózis felállításához, például a CAH nem klasszikus formáinak differenciáldiagnózisa érdekében, amelyek azonban nem megkülönböztethetők pusztán a klinikai kép és ultrahang vizsgálat segítségével. Továbbá a szteroid-profil tartalmazza az összes olyan szteroid metabolitot, ami szükséges például a női hiperandrogenizmus diagnosztizálásához és monitorozásához, az enzimhiány következtében kialakuló CAH kezelésének nyomonkövetésére, illetve a mellékvese- vagy ivarmirigy-daganat műtétek után. [75] A ritka, de agresszív mellékvesekéreg daganatok esetében endokrinológiai szempontból tanulmányok során nagy figyelmet fordítottak a szteroid szekréció mintázatára, a megváltozott szteroidogenikus útvonalak szerepére. Az egyéni szteroid-profil meghatározás lehetővé teszi a gyors diagnózist, valamint a specifikus nyomonkövetést, továbbá segít megkülönböztetni a rosszindulatú mellékvesekéreg-daganatokat a jóindulatú mellékvesekéreg-adenomáktól. Ezekén túl a szteroid-profil vizsgálat segít az aldosterontermelő adenomák, valamint a kétoldali mellékvese hiperplázia elkülönítésében. [76] Primer aldosteronizmus esetén kiemelt az aldosterontermelő adenomák jellegzetes szteroid hormon szekréciója. A Cushing-szindrómás betegek szérumban szteroid-profilja szintén jellegzetes, a betegség altípusa szerinti besorolását segíti. [77] A gépi tanulással kombinálva lehetséges a

diagnosztikai adatok értelmezésének hagyományos egydimenziós megközelítéseitől az adatok mintázatait értelmező módszerek felé való elmozdulás. A tömegspektrometrián alapuló szteroidomika ideális a hasonló, többdimenziós megközelítések továbbfejlesztésére a betegségek diagnosztizálására vonatkozóan. Azonban leküzdendő akadályok többek között a laboratóriumi harmonizáció, a külső és belső minőségbiztosítási problémák. A szteroid-profilalkotás általános vizsgálati eljárássá válása egyelőre tehát a jövőbe mutató irány a diagnosztikában. [78]

A 2. számú táblázat tanulmányokat foglal össze, amelyek szteroid-profilozó módszerek alkalmazását mutatják be különböző vizsgálati környezetben.

**2. táblázat: Szteroid-profilozó módszert alkalmazó tanulmányok rövid összefoglaló jellemzése.**

| <i>szerző, megjelenés éve [hivatkozás]</i> | <i>Vizsgálat célja</i>  | <i>Vizsgált szteroid analitok száma</i>           |
|--|---|---|
| <b>Andrieu et al. [79]</b>                 | peritoneális folyadék és szérum klinikai elemzése   | 17 ismert szteroid + 34 újonnan vizsgált szteroid |
| <b>Berke et al. [80]</b>                   | mellékvese incidentalomás betegek plazmájának vizsgálata  | 19 szteroid                                       |
| <b>Hirtz et al. [81]</b>                   | szteroidok meghatározása súlyos depressziós rendellenességben   | 8 szteroid  |
| <b>Schiffer et al. [82]</b>                | bioanalitikai módszerfejlesztés   | 25 szteroid                                       |
| <b>Ueland et al. [83]</b>                  | veleszületett mellékvesekéreg-hiperplázia és egyéb enzimhibák differenciáldiagnózisa                          | 11 szteroid                                       |
| <b>Eisenhofer et al. [84]</b>              | szteroid-profilozás és gépi tanulás alkalmazása primer aldosteronizmus azonosítására, osztályozására          | 15 szteroid                                       |
| <b>Turcu et al. [85]</b>                   | aldosteronizmus típusainak meghatározása  | 17 szteroid                                       |
| <b>Yuan et al. [86]</b>                    | bioanalitikai módszerfejlesztés   | 12 szteroid                                       |
| <b>Chatzitomaris et al. [87]</b>           | primer aldosteronizmus igazolása  | 15 szteroid                                       |
| <b>Eisenhofer et al. [88]</b>              | referencia intervallumok meghatározása  | 16 szteroid                                       |
| <b>Handelsman et al. [89]</b>              | szteroid-profilozás PCOS diagnózisa céljából  | 9 szteroid  |
| <b>Boelen et al. [90]</b>                  | szteroid-profil meghatározása talpból nyert szárított vércsep mintából újszülötteknél, CAH diagnosztizálására | 9 szteroid  |
| <b>Dalmazi et al. [91]</b>                 | mellékvesekéreg-adenómák vizsgálata   | 9 szteroid  |
| <b>Noppe et al. [92]</b>                   | módszerfejlesztés humán hajmintából történő szteroid-profil meghatározáshoz                                   | 6 szteroid  |
| <b>Peitzsch et al. [93]</b>                | primer aldosteronizmus diagnosztizálása   | 15 szteroid                                       |

**PCOS: policisztás ovárium szindróma; CAH: kongenitális-adrenális hiperplázia.**

Összegezve: felhasználását tekintve a szteroidok profilszerű vizsgálata főként azért hasznos, mert ugyanazon mintából és ugyanazzal az előkészítéssel több metabolit mennyisége és egymáshoz viszonyított aránya egymás mellett meghatározható. Klinikailag hasznos a szteroid-profil felvétele szűrővizsgálatra, diagnosztikára, de különböző terápiák nyomon követésére is. Orvosbiológiai és humándaosztikai szempontból a mért adatok értelmezéséhez fontos az, hogy az eltérő módszerek esetében a kiértékelést érintő jellemzőket figyelembe vegyük, valamint a más-más módszerekhez tartozó referencia intervallumok harmonizálása.

### 3. Kutatási kérdések és célkitűzés

Kérdésként merült fel, hogy lehetséges-e olyan szteroid profilozási módszert kidolgozni és alkalmazni, amely alkalmas egészséges sportolók nyugalomban és nagyfokú fizikai, illetve mentális stressz modellben való vizsgálatára. Szintén kérdés, hogy az irodalomból már ismert, a terhelés hatására megemelkedő szteroid metabolitok mellett azonosíthatók-e új hasonlóan reagáló metabolit molekulák. Szintén kérdésként merül fel, hogy az akut spiroergometriás terheléshez képest elhúzódó 2 órás terhelésre adott válaszok vajon különbözőek-e. További kérdés, hogy a döntően mentális terhelési modellben adott hormonális válaszreakciók eltérnek-e a spiroergometriás terhelés során tapasztaltaktól.

A kutatásunk során 16-féle endogén szteroid hormon koncentrációjának változását vizsgáltuk férfi sportolóknál extrém fizikai és extrém mentális terhelés hatására. Célkitűzéseink a következők voltak:

- nagyszámú szteroid metabolit egyidejű, egy mintából történő meghatározásával végzett profilozás alkalmazása a terhelés-élettan területén, férfi élsportolók vizsgálata céljából,
- keringő szteroid metabolitok karakterizálása férfi élsportolók extrém fizikai terhelésének hatására, akut vita maxima típusú és 2 órás elhúzódó protokollal,
- keringő szteroid metabolitok változásának vizsgálata férfi élsportolóknál, mentális stresszmodellezés hatására.

## 4. Vizsgálati anyag és módszer

### 4.1. Résztevők

A résztvevők egészséges, felnőtt férfi élsportolók voltak, valamint egészséges felnőtt férfi személyek. Beválasztási kritériumként szerepelt, hogy a résztvevők ne legyen ismert szív- és érrendszeri betegségük, saját bevallásuk alapján rendszeresen gyógyszert nem szedő, nemdohányzó személyek. A sportolók rendszeres sportorvosi vizsgálaton vettek részt. A beválogatott résztvevők közül nem került senki kizárásra.

A vizsgálat résztvevői három csoportot képeztek:

- extrém fizikai és extrém mentális terhelés vizsgálat résztvevői:
  - **„EFM” csoport:** (n=40) kézilabdázó élsportolók (medián életkor: 22 év, IQR: 20–25 év). A résztvevők heti edzésének óraszám: 21 óra.
- előzetes terhelés-élettani vizsgálat résztvevői:
  - **„ET” csoport** (n=6): kajak-kenu élsportolók (medián életkor: 20 év, IQR: 18-23 év)
  - **Kontroll csoport** (n=6): edzetlen személyek (medián életkor: 23 év, IQR: 19-26 év)

Az előzetes terhelés élettani vizsgálat során mind a sportolói mind a kontroll csoport teljes akaratlagos kifáradásig tartó spiroergometriás terhelésen vett részt. Ezen túl a sportolói csoport tudomásunk szerint először alkalmazott protokollt is végig csinált, amelynek során 2 órás fizikai terhelés végén hajtottak végre teljes akaratlagos kifáradásig történő maximális tesztet. Az EFM csoport pedig teljes kifáradásig történő spiroergometriás tesztet végzett, majd a mentális terheléses modellben dolgoztak a lélektaktikai házban. Mindkét terhelést extrémnek tekintjük, hiszen sportolók esetében a vita-max típusú terhelésnél erősebb próba nem létezik és általánosan elfogadott, hogy az elit fegyveres testületek kiképzésére használt lélektaktikai ház is a legkiemelkedőbb terhelést jelenti.

## **4.2. Etikai megfelelés**

A kutatást az Emberi Erőforrások Minisztériuma Országos Tisztifőorvosi Feladatokért Felelős Helyettes Államtitkárság Egészségügyi Igazgatási Főosztály engedélyezte, az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT-TUKEB) mint szakhatóság véleménye alapján (15117-9/2018/EÜIG, 2018. május 24.; 1. melléklet). A részvétel megkezdése előtt minden vizsgálatban résztvevő alany elolvasta és elfogadta a Vizsgálati tájékoztatót (2. melléklet), valamint aláírta az extrém fizikai és mentális terhelésre vonatkozó vizsgálati beleegyező nyilatkozatokat (3. melléklet, 4. melléklet). A vizsgálatokat az Egészségügyi Világszervezet (WHO) Helsink-i Nyilatkozatában foglaltak maradéktalan betartásával végeztük.

## **4.3. Kutatás típusa**

A kutatás típusa részben kvantitatív, nem-randomizált prospektív vizsgálat (EFM csoport), részben pedig kvantitatív, nem-randomizált prospektív eset-kontroll vizsgálat (előzetes terhelés-életteni vizsgálat). A vizsgálatokat 2017. szeptembere és 2023. márciusa között végeztük el, a vizsgálati helyek a következők voltak: Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Komplex Sport Teljesítménydiagnosztikai és fizioterápiás Kutatóközpont (Pécs); Magyar Testnevelési és Sporttudományi Egyetem, Egészségtudományi és Sportorvosi Tanszék (Budapest); Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Tömegspektrometriai és Elválasztástechnikai Laboratórium (Budapest); Belügyminisztérium Nemzetközi Oktatási Központjában (Budapest). Az endogén szteroidok szintjét vizsgáltuk az extrém terhelés (extrém fizikai és extrém mentális terhelés vizsgálat) előtt, nyugalmi állapotban, majd közvetlenül a terhelés után, és azt követően 30 perccel később a restitúciós fázisban. A terhelések és a mintavételezések folyamatos orvosi felügyelet mellett történtek.



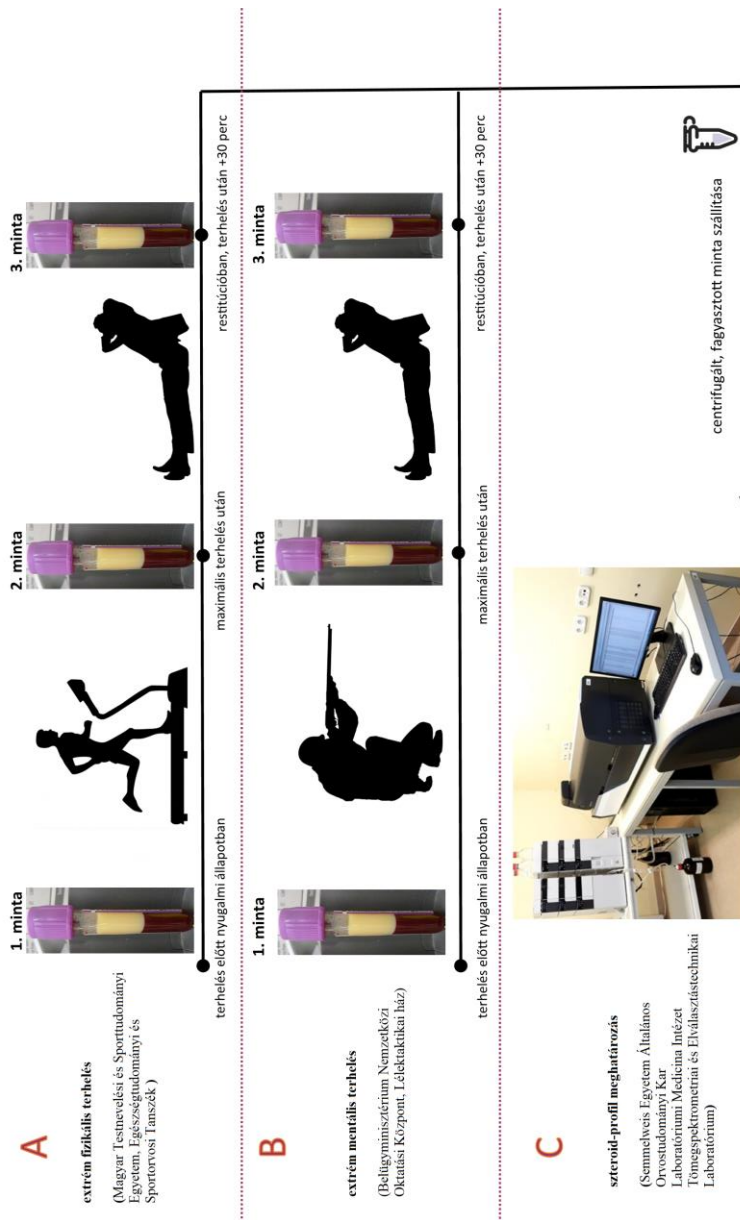
## **4.4. Terhelési protokollok**

### **4.4.1. Sportolók extrém fizikai és extrém mentális terhelése**

A fizikai terhelést a Magyar Testnevelési és Sporttudományi Egyetem, Egészségtudományi és Sportorvosi Tanszék (Budapest) terhelés-élettani laboratóriumában végeztük, ahol a résztvevők futópadon végrehajtott terhelést végeztek (Schiller CS-200, Schiller AG., Baar, Svájc) maximális akaratlagos kimerültség eléréséig. Módosított Bruce-protokollt alkalmaztunk (2 perces bemelegítés 8 km/h sebességgel, majd 10 km/h-ra növelve a sebességet és állandó értéken tartva, a 0%-os emelkedést 3 percig tartva, majd 1,5%/perccel növelve a terhelés végéig). A résztvevők 14:00 és 18:00 óra között végezték el a terhelést, a fizikai terhelés ideje átlagosan 10 perc volt. A vizsgálatot standard laboratóriumi körülmények között végeztük. A medián környezeti hőmérséklet 24,7 °C (IQR: 22,7-25,4°C), a relatív páratartalom 39,5% (IQR: 35-42,8%) volt. Ezzel a protokollal az extrém fizikai terhelést kívántuk szabványosítani laboratóriumi környezetben. Az általános klinikai gyakorlatban az alap szteroid mérések mintavételezésénél figyelembe kell venni a szteroid hormon szintek napszaki ingadozását. Itt jelentősége van a mintavétel időpontjának. Célunk a kórosan fokozott vagy csökkent hormontermelés diagnosztizálása. A mi vizsgálatainkban a mintavétel időpontja másodlagos jelentőségű, hiszen esetünkben az érdeklődés középpontjába a különböző terhelési protokollokra adott hormonválaszok vizsgálata volt acél. Nyilván elképzelhető, hogy az alap cirkadián ingadozás különböző fázisaiban terhelésre adott válasz is némiképp eltérő mennyiségű lehet, minőségében, vagyis irányultságában viszont alapvető eltérés nem elképzelhető. A hormon szintek delta érték ingadozása így csak a statisztikai kiértékelést teszi esetleg ingadozóbbá, de az alapvető élettani jelentőség értékelését nem. A mintavétel időpontjával kapcsolatos mindezen megfontolások valamennyi vizsgálati csoportunkra érvényesek.

Az extrém mentális terhelés nem a fizikai terheléssel azonos napon történt. A mentális terheléses protokollt a Belügyminisztérium Nemzetközi Oktatási Központjában (Budapest), klinikai pszichológus szakértő részvételével dolgozták ki. Az eredeti protokollt módosított, kevésbé komplex változatát alkalmaztuk. A sportolók terhelése speciális lélektaktikai szobában történt. A résztvevők 10 perccel a lélektaktikai szobába való belépés előtt kaptak védőfelszerelést, valamint

szimulátor fegyvereket, részletes tájékoztatást, felkészítést (2. melléklet). A résztvevők beléptek a szobába, ahol egy lakáskörnyezet volt számukra kialakítva, amin végig kellett haladniuk. A berendezett helyszín fentről nyitott volt, be volt kamerázva, hogy a vizsgált személyt végig meg lehessen figyelni. A bent tartózkodás során stresszt kiváltó tényezőknek lettek az alanyok kitéve (pl.: egy személy felbukkanása). A terhelés csúcspontját egy szervező "támadó" megjelenése jelentette, aki kétszer a résztvevő irányába adott le lövést szimulátor fegyverrel, vaktölténnyel. A sportolók a pszichológiai stressz-tesztet pszichológus irányítása alatt végezték el. A lélektaktikai szobában történő tartózkodás időtartama a sportolók esetében 1-4 perc volt. [94] Az extrém fizikai és extrém mentális terhelés folyamatát a 6. ábra mutatja be.



6. ábra: Az extrém fizikai (A) és extrém mentális (B) terhelési protokoll, valamint a terhelések során gyűjtött minták kezelése (C).

[saját készítésű árba]

#### 4.4.2. Előzetes terhelés-élettani (ET csoport, kontroll csoport) vizsgálatok során alkalmazott terhelési protokollok

##### Akut terhelési protokoll

A résztvevőket akut, teljes akaratlagos kifáradásig terheltük folyamatos spiroergometriával, fekvő kerékpár-ergométeren (Schiller ERG 911, Schiller AG., Baar, Svájc). Az ergométer pedálssebessége percenként 70-80 volt, 50 Wattos emelkedéssel 3 percenként a teljes kifáradásig. Adatrögzítés és mintavételezések

történtek nyugalmi állapotban, az aerob fázisban (RQ=0,9), az anaerob küszöb elérésekor (RQ=1,0), ezt követően a terhelés maximumán és a restitúció 5. és 30. percében. A terhelés folyamatos volt, a vérvételhez nem volt megszakítva, az átlagos vérvételi idő 15-20 másodperc volt.

#### **Elhúzódó terhelési protokoll**

Elhúzódó, 120 percig tartó terhelést végeztünk 6 fő sportolónál spiroergometriával fekvő kerékpár-ergométeren, ahol 120 percen át folyamatosan terheltek őket. 20 percenként megszakítottuk a terhelést, ekkor kb. 1 percig tartó vérvétel és adatrögzítés történt. 120 perc után felerősítettük a terhelést, 3 percenként 50 Wattos emelkedéssel a teljes kifáradásig. Ekkor érte el a terhelés a maximumát, ebben az időpontban mintavétel történt, majd további mintavételre került sor a restitúció 5. és 30. percében is.

### **4.5. Terhelés-élettani paraméterek rögzítése**

Ganshorn Powercube (Ganshorn Medizin Electronic GmbH, Niederlauer, Németország) gázanalizátort, és Jaeger Vyntus (Med-Pro Hungary Kft., Budapest, Magyarország) spirométert használtunk a vérgáz paraméterek mérésére. A vérnyomás (BP) és a pulzusszám (HR) monitorozására Omron MX2 Cardiosys Human EKG-t (Experimetria Kft, Budapest, Magyarország) és Metronik BL6 vérnyomásmérőt (Metronik Suess OHG, Aue-Bad Schlema, Németország) alkalmaztunk. A pulzusszám és gázcsere paramétereket folyamatosan regisztráltuk a fizikai igénybevétel mellett, a laktát koncentrációt három időpontban rögzítettük. A laktát méréseket Biosen C-line glükóz- és laktát analízátoron végeztük (Frank Diagnosztika Kft, Budapest, Magyarország).

### **4.6. A mintavételezési eljárás**

A vérminták vételezése zárt vérvételi technikával történt a terhelés előtt nyugalmi állapotban, a maximális terhelés elérésekor, valamint a terhelés befejezése után 30 perccel. A mintákat centrifugáltuk (4 °C, 1600 g, 15 perc), a felülúszókat leszívtuk és folyékony nitrogénnel lefagyasztottuk, majd a mérésekig -80 °C-on tároltuk. Szteroid-profil analízis a vérmintákból egységesen minden terheléses csoport esetében (EFM, ET, kontroll csoport) 3 időpontban vett vérmintából történt (1:

terhelés előtt nyugalmi állapotban, 2: terhelés maximumán, 3: terhelés után 30 perccel a restitúciós fázisban).

#### **4.7. Szérum szteroid-profil vizsgálat**

A szteroid koncentrációkat a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Tömegspektrometriai és Elválasztástechnikai Laboratóriumában, a laboratórium által fejlesztett módszerrel mértük, folyadék-kromatográffal kapcsolt tandem tömegspektrometriával (LC-MS/MS). [95] Összesen 16 (ALDO, ADRN, 11DC, 21DC, DCON, DHEA, DHES, DHTT, CTOL, CTON, CCON, OHPE, OHPG, PREG, PROG, TEST) metabolit meghatározása történt egy mintából. A vizsgált metabolitok mineralokortikoidok, glükokortikoidok, androgének, androgén prekursorok és progesztogének voltak. Shimadzu Nexera X2 ultrahatékonyágú folyadékkromatográffal kapcsolt Shimadzu LCMS-8060 hármas kvadrupol tömegspektrométeren (Simkon Kft., Budapest, Magyarország) történt a mérés. A minta-előkészítés fehérjementesítést követő szilárd fázisú extrakcióval történt Phenomenex Strata-X 60 mg tölteten, oldószercserével. Az elválasztáshoz Phenomenex Kinetex XB-C18 és Phenomenex Kinetex Biphenyl (50x2,1 mm állófázis, részecskeméret 1,7  $\mu\text{m}$ ) analitikai oszlopok kombinációját használtuk, 40°C-on termosztálva (Gen-Lab Kft., Budapest). A mozgófázis 0,1 %-os hangyasav tartalmú vízből (A) és 0,1 %-os hangyasav tartalmú metanolból (B) állt. Tömegspektrométer beállításai: pozitív és negatív elektropray ionizáció, többszörös reakciókövetés. A mennyiségi meghatározáshoz kilencféle, izotóppal jelzett belső standardot ( $^{13}\text{C}_3$ -ADRN,  $^2\text{H}_8$ -21DC,  $^2\text{H}_3$ -DHTT,  $^2\text{H}_5$ -DHEA,  $^2\text{H}_5$ -DHES,  $^2\text{H}_9$ -PROG,  $^2\text{H}_8$ -OHPG,  $^{13}\text{C}_3$ -TEST,  $^2\text{H}_8$ -CTON; Merck Kft, Budapest), valamint hatpontos, független gyári kalibrátort és hárompontos, független gyári kontrollt használtunk (Chromsystems 6PLUS1® Multilevel Serum Calibrator Set MassChrom® Steroid Panel 1; Chromsystems 6PLUS1® Multilevel Serum Calibrator Set MassChrom® Steroid Panel 2; Chromsystems MassCheck® Steroid Panel 1 Serum Controls; Chromsystems MassCheck® Steroid Panel 2 Serum Controls; ABL&E-JASCO Magyarország Kft., Budapest). A PREG-et és az OHPE-t a gyári kalibrátorok és kontrollok nem tartalmazzák, a két analitot a kalibrátor és kontroll mintákhoz adalékoltuk. A műszerek vezérlése és az adatgyűjtés a Shimadzu LabSolutions MS 5.89 szoftverrel történt (Simkon Kft., Budapest).

**3. táblázat: A mért analitok és belső standardok ionátmenetei.**

| Analit | Prekurzor ion (m/z) | Termék ion (m/z) | ISTD prekurzor ion (m/z) | ISTD termék ion (m/z) |
|--------|---------------------|------------------|--------------------------|-----------------------|
| ALDO   | 360,9               | 343,1            | 355,0                    | 319,2                 |
| ADRN   | 287,0               | 109,1            | 290,0                    | 112,1                 |
| 11DC   | 346,9               | 97,1             | 324,0                    | 100,1                 |
| 21DC   | 346,9               | 121,1            | 355,0                    | 319,2                 |
| DCON   | 331,0               | 97,1             | 324,0                    | 100,1                 |
| DHEA   | 288,8               | 213,2            | 293,8                    | 218,2                 |
| DHES   | 271,0               | 149,2            | 372,2                    | 98,0                  |
| DHTT   | 290,9               | 255,3            | 294,0                    | 258,2                 |
| CTOL   | 362,9               | 121,1            | 413,0                    | 335,3                 |
| CTON   | 405,0               | 329,2            | 413,0                    | 335,3                 |
| CCON   | 347,0               | 121,1            | 413,0                    | 335,3                 |
| OHPE   | 297,1               | 81,2             | 339,0                    | 113,1                 |
| OHPG   | 331,0               | 97,1             | 339,0                    | 113,1                 |
| PREG   | 299,0               | 281,1            | 324,0                    | 100,1                 |
| PROG   | 315,0               | 97,1             | 324,0                    | 100,1                 |
| TEST   | 289,0               | 97,1             | 292,0                    | 100,1                 |

ISTD: belső standard. ALDO: aldosteron; ADRN: androsztendion; 11DC: 11-deoxi-kortizol; 21DC: 21-deoxi-kortizol; DCON: 11-dezoxi-kortikoszteron; DHEA: dehidro-epiandroszteron; DHES: dehidro-epiandroszteron-szulfát; DHTT: dihidro-tesztoszteron; CTOL: kortizol; CTON: kortizon; CCON: kortikoszteron; OHPE: 17- $\alpha$ -hidroxi-pregnenolon; OHPG: 17- $\alpha$ -hidroxi-progeszteron; PREG: pregnenolon; PROG: progeszteron; TEST: tesztoszteron.

#### 4.8. Kísérleti eredmények statisztikai értékelése

A légzési hányadost (RQ) a szén-dioxid ( $VCO_2$ ) és az időegység alatt elfogyasztott oxigén térfogatának ( $VO_2$ ) arányaként számítottuk ki ( $RQ = VCO_2/VO_2$ ). A relatív maximális oxigén felvétel (relatív  $VO_2$  max.) megfelelt a testtömegre (kg) normalizált legnagyobb  $VO_2$  értéknek.

Az akut extrém fizikai terhelés elérésének igazolásához a nemzetközi irodalomban fellelhető kritériumokat némileg módosítva alkalmaztuk. A módosítás a maximális szívfrekvenciára vonatkozott. [96]:

- (1) a tevékenység időtartama legalább 8 perc,
- (2) a maximális  $HR \geq 160-180$  ütés / perc, a résztvevők életkorától függően,
- (3) az RQ érték  $\geq 1,1$  a terhelés maximumán,
- (4) a laktát koncentráció a maximális terhelésnél 8 mmol/l vagy magasabb.

Az adattárolás és elemzés Microsoft 365 Excel alkalmazásával történt (Microsoft Magyarország Kft., Budapest). A többváltozós statisztikai elemzést a MetaboAnalyst 5.0 verziójú online program (<https://www.metaboanalyst.ca/>) segítségével végeztük el.

A Karvaly és mtsai. (2018) által közölt, az alkalmazott LC-MS/MS eljárást bemutató publikációban leírt szteroid módszer validálásban szereplő, napon belüli precizitást mutató szórásértékek elemzése azt mutatta, hogy a mérés módszer heteroscedasztikus, a mért koncentráció és a szórás kapcsolata lineáris modellel jellemezhető. Mivel a résztvevők mintáinak legalább három párhuzamos vizsgálatban történő feldolgozása gyakorlati nehézségekbe ütközött (a korlátozott minta térfogat, valamint a vizsgálatok idő- és költségigénye miatt), a szórás becsléséhez szórásfüggvények készültek a fenti validálás eredményeinek felhasználásával, lineáris regresszióval.

A szórásfüggvények segítségével az egyes mért koncentrációkhoz tartozó szórásértékeket az (1) egyenlettel számítottuk ki:

$$SD_x = c_x * a + b \quad (1)$$

ahol  $c_x$  jelöli a mért koncentráció értékét, a és b a regressziós egyenes meredekségét és tengelymetszetét,  $SD_x$  pedig a számított szórásértéket.

A mérési eredmények konfidencia-intervallumait a (2a és 2b) egyenlet alapján számítottuk:

$$CI_{\text{alsó}} = c_x - 1,96 * SD_x \quad (2a)$$

$$CI_{\text{felső}} = c_x + 1,96 * SD_x \quad (2b)$$

ahol  $CI_{\text{alsó}}$  jelöli a konfidencia intervallum alsó határát, és  $CI_{\text{felső}}$  jelöli a konfidencia intervallum felső határát.

A kapott eredményekre elsőfokú szórásfüggvényeket illesztettünk. Az eredmények alapján minden kapott mérési eredményre 95%-os konfidencia intervallumot számítottunk. Az alapvonal konfidencia intervallumok felső határát hasonlítottuk össze a terheléses minták konfidencia intervallumának alsó határával. Ebből 10-25-50 %-os küszöbértékeket határoztunk meg. Ez az eljárás a hibalehetőséget a rendelkezésre álló eredmények alapján várhatóan csökkentette azt illetően, hogy a terhelés egyéni következményeit ne becsüljük túl. A változásokat ezek alapján négy kategóriába soroltuk [(1) 0-9%, (2) 10-24%, (3) 25-49%, és (4) 50 %-ot elérő, vagy azt meghaladó mértékű változás].

A vizsgált endogén szteroidok rendszerszintű mennyiségi elemzéséhez a koncentrációk logaritmikus átalakítására volt szükség, mivel a különböző vegyületek koncentrációi nagyságrendileg eltérő tartományba estek. Ehhez a MetabolAnalyst.ca oldalon elérhető glog-transzformáció (általános logaritmikus transzformáció) opciót használtuk. [97] Az auto-skálázás lehetővé teszi, hogy az egyes metabolitok között súlyok alkalmazásakor ne legyen számottevő különbség, valamint többszörös korrelációra lehetőség nyíljon. A feltáró elemzésnél főkomponens-analízist (PCA), nemparaméteres varianciaanalízis (Kruskal-Wallis-teszt) és Spearman-féle korrelációs tesztet alkalmaztuk. Az egyváltozós statisztikai elemzést végeztük el az IBM SPSS Statistics szoftver 25. verziójával (CNW System Integrator Co., Budapest). A Mann-Whitney tesztet a terhelés különböző fázisaiban mért szteroid koncentrációk és terheléses paraméterek összehasonlítása céljából alkalmaztuk a független minták összehasonlítása esetén. Wilcoxon-próbát (Wilcoxon-féle előjeles rang próba) az ugyanazon csoportok különböző terhelési fázisaiban mért értékeinek páronkénti összehasonlítása céljából. A statisztikailag szignifikáns különbség küszöbét  $p=0,05$  értéknél határoztam meg, a szteroid koncentrációk, valamint a terheléses paraméterek esetén egyaránt. A Spearman-féle korrelációanalízis alkalmazásakor kapott eredmények jellemzésére az Evans-féle kategóriákat ( $r=0,00-0,19$ : nagyon gyenge;  $r=0,20-0,39$ : gyenge;  $r=0,40-0,59$ : mérsékelt;  $r=0,60-0,79$ : erős;  $r=0,80-1,00$ : nagyon erős) használtuk. [98] Az általunk vizsgált szteroidok közül a PREG, PROG, 21DC, és DCON analitokat a statisztikai kiértékelésből kihagytam, mivel a legtöbb esetben a koncentrációjuk kimutatási határ alatt volt. Kalibrációs egyenesek esetében azok a kalibrációs pontok kerültek kivételre, amelyek esetében egy kalibrációs pont számított koncentrációja a névleges értéktől több, mint 15%-kal eltért.



## 5. Eredmények

### 4.2. Extrém fizikai és mentális terheléses vizsgálatok elvégzése

A beválogatott résztvevők mindegyike maradéktalanul végrehajtotta a terheléses vizsgálatot. Sérülést, rosszullétet nem észleltünk. A vizsgálatokat egy esetben sem kellett technikai vagy egyéb okból ismételni. Az EFM csoport vizsgálata során a fizikai terhelésnél a terhelés-élettani paraméterek igazolták a résztvevők extrém fizikai stressznek való kitettségét. A mentális terhelés során a szívfrekvencia és vérnyomás értékek a legtöbb esetben a fizikai terheléshez hasonlóan változtak (4. táblázat).

**4. táblázat: Az akut fizikai terhelés elérését igazoló paraméterek medián értékei és interkvartilis tartományai (IQR) az EFM csoport (kézilabdázó élsportolók) alanyaiban (n=40).**

| Paraméter                   | Fizikai terhelés         | Paraméter                   | Mentális terhelés      |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|
| HR-nyugalmi (bpm)           | 68,5 (60,7-76,5)         | HR-nyugalmi (bpm)           | 72,0 (63,0-84,0)       |
| HR-maximális (bpm)          | 187,0 (183,7-191,2) ↑*** | HR-post (bpm)               | 70,0 (60,8-78,3)       |
| HR-restitúciós (bpm)        | 84,0 (74,5-90,5) ↓***    | HR-restitúciós (bpm)        | 62,0 (56,5-68,5) ↓***  |
| SYS-nyugalmi (Hgmm)         | 141,0 (134,0-147,8)      | SYS-nyugalmi (Hgmm)         | 133,0 (126,0-141,0)    |
| SYS-maximális (Hgmm)        | 179,0 (169,8-185,5) ↑*** | SYS-post (Hgmm)             | 154,0 (146,0-163) ↑*** |
| SYS-restitúciós (Hgmm)      | 125,0 (119,0-129,0) ↓*** | SYS-restitúciós (Hgmm)      | 131,0 (67,5-76,5) ↓*** |
| DYA-nyugalmi (Hgmm)         | 81,0 (74,8-85,5)         | DYA-nyugalmi (Hgmm)         | 75,0 (68,0-78,0)       |
| DYA-maximális (Hgmm)        | 77,0 (69,8-84,0) ↓*      | DYA-post (Hgmm)             | 90,0 (82,3-94,8) ↑***  |
| DYA-restitúciós (Hgmm)      | 71,0 (68,5-75,0) ↓***    | DYA-restitúciós (Hgmm)      | 73,0 (67,5-76,5) ↓***  |
| Laktát-nyugalmi (mmol/L)    | 0,92 (0,67-1,2)          | Laktát-nyugalmi (mmol/L)    | Nem vizsgáltuk         |
| Laktát-maximális (mmol/L)   | 10,9 (9,7-13,5) ↑***     | Laktát-maximális (mmol/L)   | Nem vizsgáltuk         |
| Laktát-restitúciós (mmol/L) | 4,2 (3,1-4,8) ↓***       | Laktát-restitúciós (mmol/L) | Nem vizsgáltuk         |
| Max. RQ                     | 1,4 (1,3-1,45)           | Max. RQ                     | Nem vizsgáltuk         |
| Max VO <sub>2</sub> (L/min) | 4,00 (3,69-4,29)         | Max VO <sub>2</sub> (L/min) | Nem vizsgáltuk         |

**HR: szívfrekvencia; SYS: szisztolés nyomás érték; DY: diasztolés nyomás érték; max.VO<sub>2</sub>: maximális oxigén felvétel; RQ: respirációs együttható; bpm: percenkénti ütések száma. ↑: növekedés az előző terhelési fázishoz képest; ↓: csökkenés az előző terhelési fázishoz képest; \*: p≤0,05; \*\*: p≤0,01; \*\*\*: p≤0,001**

Az ET csoport vizsgálata során az elhúzódó terhelésre az akut extrém fizikai terheléssel kapcsolatban felállított kritériumok nem vonatkoztak. A terhelés csúcán a laktát koncentráció értéke a hatból négy fő résztvevő esetében nem érte el a minimum 8 mmol/L-t, valamint az RQ-érték medián értéke hatból öt fő résztvevő esetében nem érte el az 1,1-et. Az akut terhelés esetén a HR-érték, a SYS-érték és a laktát koncentrációk azonos irányban változtak, a nyugalmi értékhez képest szignifikáns emelkedést, majd a restitúcióban szignifikáns csökkenés mutattak a terhelés csúcán mért értékhez képest. A kapott értékek szignifikánsan magasabbak voltak a nyugalmi értékekhez képest. Az ET csoportban elhúzódó terhelésnél a HR-érték, valamint a laktát koncentráció azonos irányú változást mutatott az akut terheléshez hasonlítva. A terhelés maximumán jelentősen megemelkedett a HR-érték és a laktát koncentráció a nyugalmi értékekhez képest, majd a restitúciós fázisban ehhez képest csökkentek, ugyanakkor még mindig szignifikánsan magasabbak voltak az alapvonal szintekhez hasonlítva.

A kontroll csoport akut terhelése során ugyanígy minden pontban teljesültek a fizikai stresszel szemben támasztott kritériumok. A HR-érték, valamint a laktát koncentráció a terhelés csúcán szignifikánsan megemelkedett a nyugalmi értékekhez képest, majd a restitúciós fázisban ehhez képest csökkent, az alapvonal értékhez képest azonban még mindig jelentősen magasabb volt. Az ET csoportnál akut és elhúzódó terheléskor, valamint a kontroll csoportnál akut terheléskor mért paramétereket a 5. táblázat foglalja össze.

**5. táblázat: A terheléses paraméterek medián értékei és interkvartilis tartományai (IQR) az ET (kajak-kenu élsportolók) csoportban (n=6) akut és elhúzódo típusú terhelés esetén, valamint a kontroll csoportnál (n=6).**

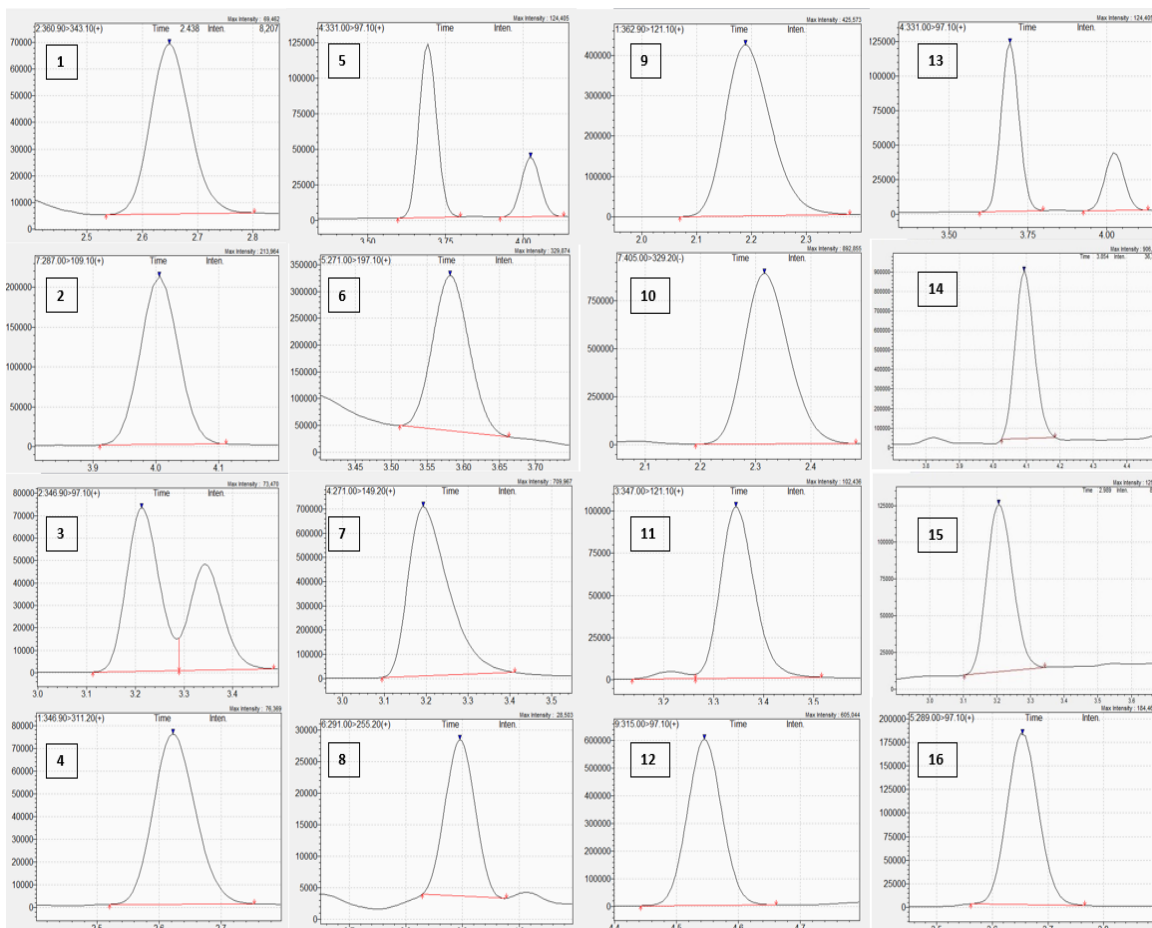
| Paraméter                    | Akut terhelés          | Elhúzódo terhelés      | Kontroll csoport       |
|------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| HR-nyugalmi (bpm)            | 64,5 (62,3–66,0)       | 66,0 (59,0–77,5)       | 76,0 (75,3–77,5)       |
| HR-maximális (bpm)           | 188,0 (181,3–194,8) ↑* | 192,0 (189,5–195,3) ↑* | 191,0 (190,0–198,0) ↑* |
| HR-restitúciós (bpm)         | 87,5 (82,5–99,3) ↓*    | 94,5 (85, 0–101,0) ↓*  | 97,5 (96,0–99,75) ↓*   |
| SYS-nyugalmi (Hgmm)          | 115,0 (112,0-133,0)    | 118,5 (115,5-138,0)    | 115,5 (110,8-130,0)    |
| SYS-maximális (Hgmm)         | 192,0 (167,8-221,5) ↑* | 144,5 (140,5-148,5)    | 175,5 (158,3-181,5) ↑* |
| SYS-restitúciós (Hgmm)       | 106,0 (99,8-119,0) ↓*  | 116,0 (107,0-122,8) ↓* | 108,5 (106,0-118,5) ↓* |
| DYA-nyugalmi (Hgmm)          | 67,0 (64,3-75,0)       | 87,0 (85,3-91,0)       | 75,0 (70,5-77,3)       |
| DYA-maximális (Hgmm)         | 63,0 (61,3-64,8)       | 85,0 (64,5-120,5)      | 62,5 (51,5-70,5)       |
| DYA-restitúciós (Hgmm)       | 62,0 (56,5-71,3)       | 70,0 (61,5-73,3)       | 68,5 (54,3-79,8)       |
| Laktát-nyugalmi (mmol/L)     | 0,70 (0,70–0,85)       | 0,95 (0,90–1,00)       | 0,90 (0,90–1,28)       |
| Laktát-maximális (mmol/L)    | 12,70 (11,25–15,20) ↑* | 6,80 (3,90–8,60) ↑*    | 11,40 (10,60–12,05) ↑* |
| Laktát-restitúciós (mmol/L)  | 6,15 (4,68–8,75) ↓*    | 1,95 (1,30–2,75) ↓*    | 6,5 (4,93–8,23) ↓*     |
| Max. RQ                      | 1,18 (1,16–1,19)       | 0,93 (0,92–0,98)       | 1,24 (1,22–1,25)       |
| Max. VO <sub>2</sub> (L/min) | 4,08 (3,96-4,22)       | 3,31 (3,12-3,87)       | 3,30 (3,27-3,44)       |

**HR: szívfrekvencia; SYS: szisztolés nyomás érték; DY A: diasztolés nyomás érték; max.VO<sub>2</sub>: maximális oxigén felvétel; RQ: respirációs együttható; bpm: percenkénti ütések száma. ↑: növekedés az előző terhelési fázishoz képest; ↓: csökkenés az előző terhelési fázishoz képest; \*: p≤0,05; \*\*: p≤0,01; \*\*\*: p≤0,001**

### 4.3. Szérum szteroid-profil vizsgálatok eredményei

Minden vizsgált analit (n=16) esetében sikerült a mennyiségi értékeléshez szükséges mértékben elváló kromatográfiás csúcsokat detektálnunk. Az egyes szteroidok reprezentatív ion-kromatogramjai a 7. ábrán láthatóak.

7. ábra: A vizsgált szteroid hormonok reprezentatív ion-kromatogramjai.



1: aldoszteron; 2: androsztendion; 3: 11-dezoxi-kortizol; 4: 21-dezoxi-kortizol; 5: 11-dezoxi-kortikoszteron; 6: dehidro-epiandroszteron; 7: dehidro-epiandroszteron-szulfát; 8: dihidro-tesztoszteron; 9: kortizol; 10: kortizon; 11: kortikoszteron; 12: 17- $\alpha$ -hidroxi-pregnenolon; 13: 17- $\alpha$ -hidroxi-progeszteron; 14: progeszteron; 15: pregnenolon; 16: tesztoszteron.

Az LC-MS/MS-el meghatározott szteroid hormonok (n=16) mindegyikénél hat koncentráció szinttel felvett kalibrációs egyenes segítségével végeztük el a mennyiségi kiértékelést. A kalibrációs egyenesek jellemzőit a 6. táblázat foglalja össze.

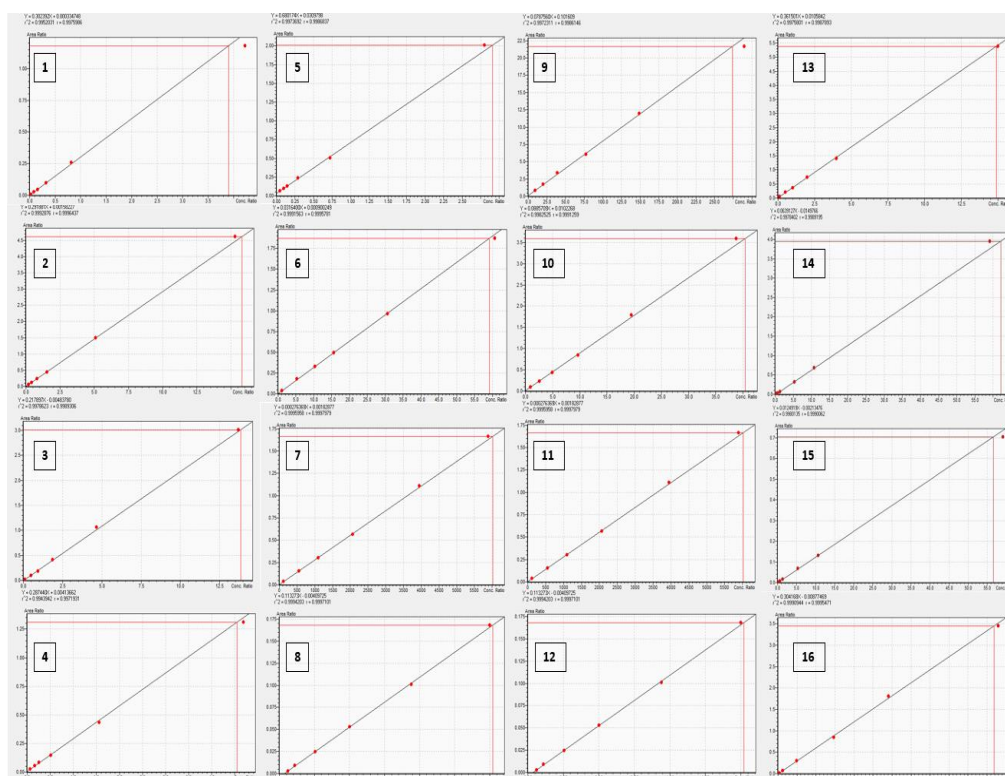
**6. táblázat: A vizsgálat során mért (15 alkalommal) endogén szteroid hormonok kalibrációs egyenseinek jellemzői.**

|      | Kalibrált koncentráció-tartomány (ng/ml) | r <sup>2</sup> |        | Számított és névleges kalibrátor koncentrációk eltérése (%) |       | Kihagyott kalibrátor szintek aránya (%) |
|------|--|----------------|--------|---|-------|---|
|      |  | min.           | max.   | min.  | max.  |   |
| ALDO | 0,022-2,86                               | 0,9922         | 0,9999 | -11,20  | 8,00  | 11,12                                   |
| ADRN | 0,194-14,3                               | 0,9961         | 0,9998 | -6,70   | 7,80  | 4,45                                    |
| 11DC | 0,099-14,5                               | 0,9909         | 0,9997 | -7,70   | 10,00 | 8,89                                    |
| 21DC | 0,063-4,69                               | 0,9911         | 0,9998 | -10,00  | 10,00 | 10,00                                   |
| DCON | 0,051-2,83                               | 0,9909         | 0,9999 | -9,70   | 10,00 | 10,00                                   |
| DHEA | 1,01-56,7                                | 0,9959         | 0,9998 | -8,50   | 7,70  | 3,34                                    |
| DHES | 123-5980                                 | 0,9903         | 0,9998 | -8,80   | 13,10 | 8,89                                    |
| DHTT | 0,055-1,42                               | 0,9920         | 0,9998 | -8,00   | 12,00 | 2,23                                    |
| CTOL | 10,5-284                                 | 0,9955         | 0,9999 | -9,20   | 8,00  | 8,89                                    |
| CTON | 1,02-39,8                                | 0,9919         | 0,9998 | -9,10   | 12,00 | 7,78                                    |
| CCON | 0,593-55,2                               | 0,9904         | 0,9982 | -9,90   | 12,00 | 6,67                                    |
| OHPE | 0,331-59,1                               | 0,9926         | 0,9987 | -9,60   | 11,10 | 11,12                                   |
| OHPG | 0,101-22,8                               | 0,9948         | 0,9999 | -9,30   | 9,50  | 2,23                                    |
| PROG | 0,13-24,5                                | 0,9966         | 0,9995 | -7,70   | 8,10  | 1,12                                    |
| PREG | 0,331-59,1                               | 0,9864         | 0,9992 | -9,20   | 10,90 | 8,89                                    |
| TEST | 0,053-12,1                               | 0,9910         | 0,9999 | -9,90   | 5,00  | 1,12                                    |

**ALDO: aldosteron; ADRN: androsztendion; 11DC: 11-deoxi-kortizol; 21DC: 21-deoxi-kortizol; DCON: 11-dezoxi-kortikoszteron; DHEA: dehidro-epiandroszteron; DHES: dehidro-epiandroszteron-szulfát; DHTT: dihidro-tesztoszteron; CTOL: kortizol; CTON: kortizon; CCON: kortikoszteron; OHPE: 17- $\alpha$ -hidroxi-pregnenolon; OHPG: 17- $\alpha$ -hidroxi-progeszteron; PROG: progeszteron; PREG: pregnenolon; TEST: tesztoszteron.**

A 15 mérési alkalom során az r<sup>2</sup>-érték egyetlen paraméter (PREG) esetében nem érte el minden mérési alkalommal a 0,9900-t. Az összes mérést tekintve a mérési pontatlanság vagy egyéb technikai ok miatt kihagyott kalibrátor szintek aránya maximum 11,12% volt (ALDO, OHPE). A kalibrációhoz felhasznált adatokat tekintve a számított és névleges kalibrátor koncentrációk legalacsonyabb eltérése -11,2%, a legmagasabb pedig +13,1% volt.

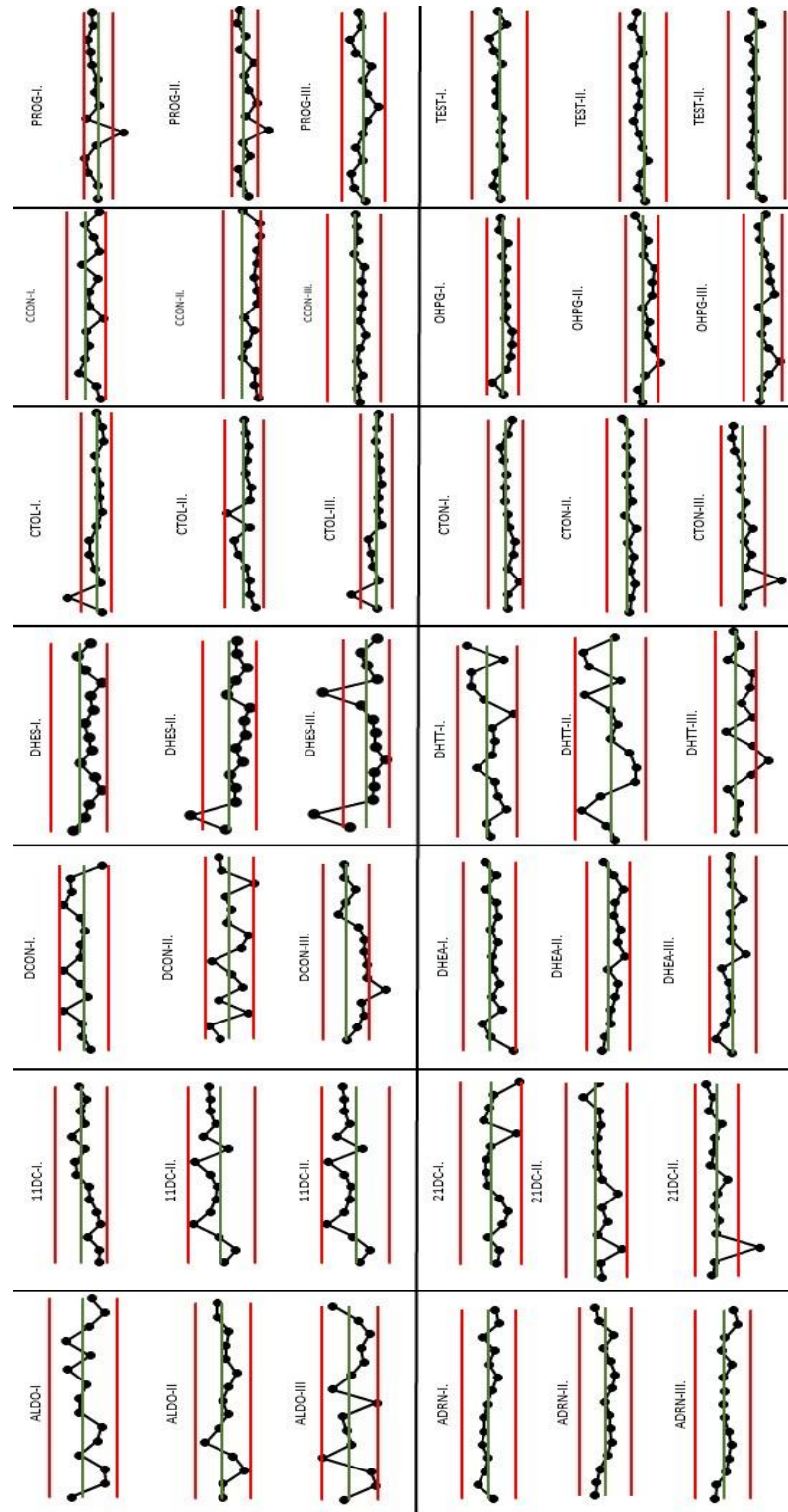
A mért analitok reprezentatív kalibrációs egyenseit a 8. ábra mutatja be.



8. ábra: A vizgált szteroid hormonok reprezentatív kalibrációs egyensei.

1: aldoszteron; 2: androsztendion; 3: 11-dezoxi-kortizol; 4: 21-dezoxi-kortizol; 5: 11-dezoxi-kortikoszteron; 6: dehidro-epiandroszteron; 7: dehidro-epiandroszteron-szulfát; 8: dihidro-tesztoszteron; 9: kortizol; 10: kortizon; 11: kortikoszteron; 12: 17- $\alpha$ -hidroxi-pregnenolon; 13: 17- $\alpha$ -hidroxi-progeszteron; 14: progeszteron; 15: pregnenolon; 16: tesztoszteron.

A mérések során analitonként három-három független gyári kontrollt használtunk. Az összes kontroll eredményből (n=630) összesen 10 esetben nem felelt meg a számított kontroll eredmény a megadott gyári célértékhez tartozó elfogadási tartománynak.



9. ábra: A vizsgált szteroid hormonok gyári kontroll kártyái.

ALDO: aldosteron; ADRN: androsztendion; 11DC: 11-dezoxi-kortizol; 21DC: 21-dezoxi-kortizol; DCON: 11-dezoxi-kortikoszteron; DHEA: dehidro-epiandroszteron; DHES: dehidro-epiandroszteron-szulfát; DHTT: dihidro-tesztoszteron; CTOL: kortizol; CTON: kortizon; CCON: kortikoszteron; OHPG: 17- $\alpha$ -hidroxi-progeszteron; PROG: progeszteron; TEST: tesztoszteron; I.: egyes szintű kontroll; II.: kettes szintű kontroll; III.: hármas szintű kontroll. Az ábrán piros színű vonal jelöli a célértékhez tartozó elfogadási tartomány alsó és felső határait, zöld színű vonal a célértéket. A mért kontroll eredmények fekete színnel vannak jelölve.

### 4.3.1. EFM csoport extrém fizikai és extrém mentális terhelés-élettani vizsgálatainak eredményei

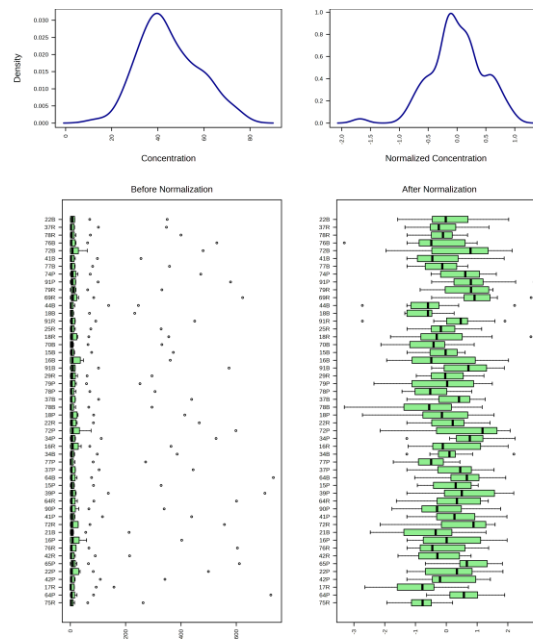
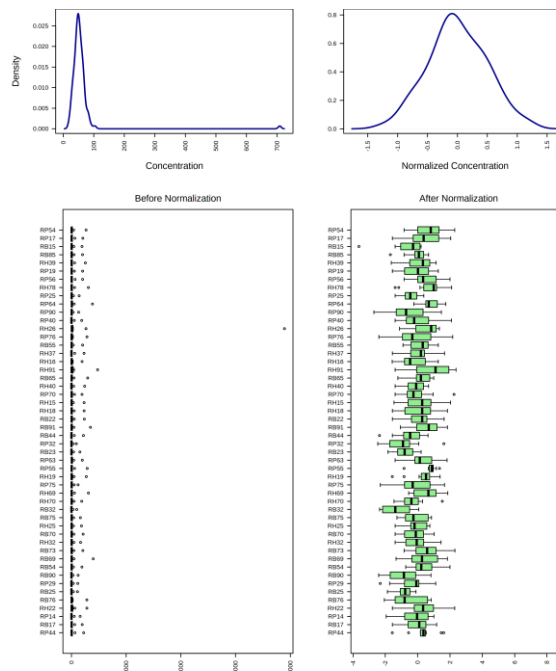
Az EFM csoport extrém fizikai terhelése esetén az esetek legkisebb százalékában a CTOL és a DHES mutattak növekedést, az esetek legnagyobb részében az ALDO és a CCON. Ezzel szemben extrém mentális terheléskor az esetek legkisebb százalékában az ADLO és a TEST mutattak eltérést, míg az esetek legnagyobb százalékában a CCON és a DHEA. A 7. táblázat foglalja össze az egyes szteroid hormonokra vonatkozó koncentráció-eltéréseket egyénenként a terhelési fázisokban extrém fizikai és extrém mentális terheléskor.

7. táblázat: Az egyes szteroidok adott egyénen belüli koncentráció-emelkedésének mértéke (10-24%, 25-49% és legalább 50%-os emelkedés) az EFM (kézilabdázó élsportolók) csoport (n=40) alanyaiban extrém fizikai és extrém mentális terhelés maximumán, valamint a restitúciós fázisban a nyugalmi értékekhez képest.

A táblázat azon sportolók eredményeit mutatja, akiknél mindhárom terhelési fázisban mennyiségileg értékelhető eredmények születtek. ALDO: aldosteron; ADRN: androsztendion; DHEA: dehidro-epiandroszteron; DHES: dehidro-epiandroszteron-szulfát; DCON: 11-deoxi-kortikoszteron; 11DC: 11-deoxi-kortizol; 21DC: 21-deoxi-kortizol; DHTT: dihidro-tesztoszteron; OHPE: 17- $\alpha$ -hidroxiprogrenolon; OHPG: 17- $\alpha$ -hidroxiprogesteron; CTON: kortizon; CTOL: kortizol; CCON:

| mindhárom terhelési fázisban mennyiségileg értékelhető eredményeket adó sportolók elemszáma |                             | ALDO | ADRN | DHEA | DHES | DCON | 11DC | DHTT | OHPE | OHPG | CCON | CTOL | CTON | TEST |
|---|-----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| küszöb:<br>10-<br>24%   | terhelés fizikális          | 40   | 38   | 40   | 40   | 40   | 39   | 30   | 30   | 28   | 40   | 40   | 40   | 39   |
|   | terhelés mentális           | 31   | 31   | 29   | 33   | 31   | 30   | 30   | 21   | 20   | 32   | 33   | 31   | 30   |
|   | restitúciós fázis fizikális | 19   | 20   | 21   | 9    | 2    | 15   | 7    | 16   | 15   | 16   | 19   | 11   | 26   |
|   | restitúciós fázis mentális  | 2    | 11   | 10   | 9    | 0    | 10   | 3    | 4    | 8    | 9    | 15   | 13   | 8    |
| küszöb:<br>25-<br>49%   | terhelés fizikális          | 18   | 22   | 31   | 8    | 3    | 14   | 11   | 12   | 19   | 8    | 29   | 24   | 17   |
|   | terhelés mentális           | 4    | 2    | 10   | 4    | 0    | 4    | 4    | 5    | 4    | 7    | 14   | 10   | 5    |
|   | restitúciós fázis fizikális | 16   | 11   | 14   | 2    | 2    | 14   | 4    | 7    | 9    | 11   | 15   | 3    | 11   |
|   | restitúciós fázis mentális  | 2    | 5    | 9    | 3    | 0    | 10   | 1    | 3    | 6    | 7    | 12   | 7    | 1    |
| küszöb:<br>≥50%   | terhelés fizikális          | 16   | 16   | 29   | 2    | 3    | 12   | 7    | 8    | 19   | 7    | 27   | 17   | 5    |
|   | terhelés mentális           | 3    | 1    | 8    | 3    | 0    | 4    | 1    | 4    | 3    | 6    | 13   | 6    | 2    |
|   | restitúciós fázis fizikális | 13   | 5    | 11   | 0    | 1    | 11   | 2    | 3    | 7    | 7    | 13   | 1    | 1    |
|   | restitúciós fázis mentális  | 2    | 1    | 6    | 1    | 0    | 9    | 0    | 3    | 4    | 4    | 8    | 4    | 1    |
| restitúciós fázis   | mentális                    | 15   | 10   | 24   | 1    | 2    | 10   | 4    | 3    | 16   | 2    | 26   | 8    | 1    |
|   | mentális                    | 3    | 1    | 7    | 2    | 0    | 3    | 0    | 3    | 2    | 3    | 8    | 2    | 1    |



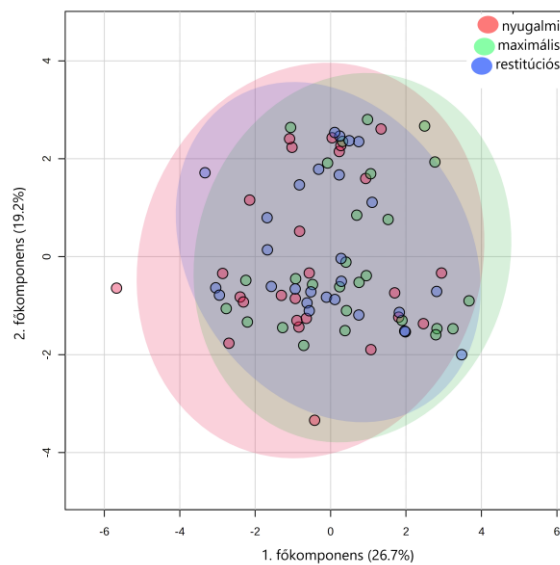
**A****transzformáció előtt      transzformáció után****B****transzformáció előtt      transzformáció után**

**10. ábra:** Az endogén szteroid hormonok koncentrációinak eloszlása az EFM (kézilabdázó élsportolók) csoport (n=40) alyaiban a mentális (A) és fizikai terhelés (B) eseteiben, glog-transzformáció és automatikus skálázás előtt és után.

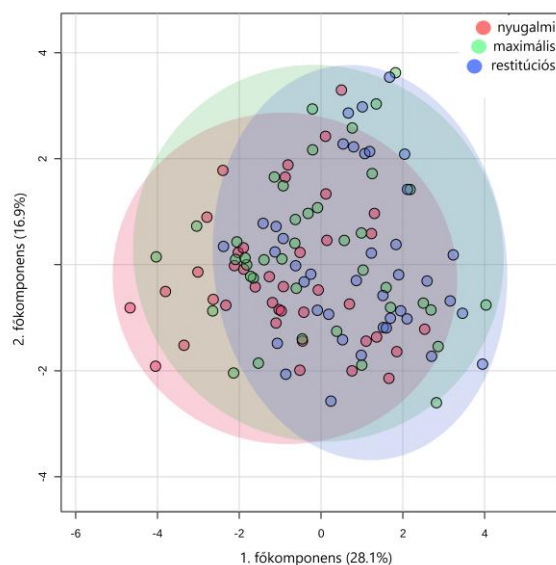
A főkomponens-analízis (PCA) elvégzésével a célunk a különböző terhelési fázisokban mérhető szteroid hormon koncentrációk összehasonlítása volt. Az egyes

terhelési fázisokban mért koncentrációk külön halmazként ábrázolódnak. Az elemzés nem mutatott jellegzetes eltérést a mellékvesekéreg eredetű és gonadális szteroidok koncentrációjában sem az extrém mentális, sem az extrém fizikai terhelésnél (11. ábra, 12. ábra). A mentális terhelés esetén három alany eredményeit kizártuk, mert esetükben nem állt rendelkezésre mindhárom terhelési fázisban értékelhető eredmény.

**A**



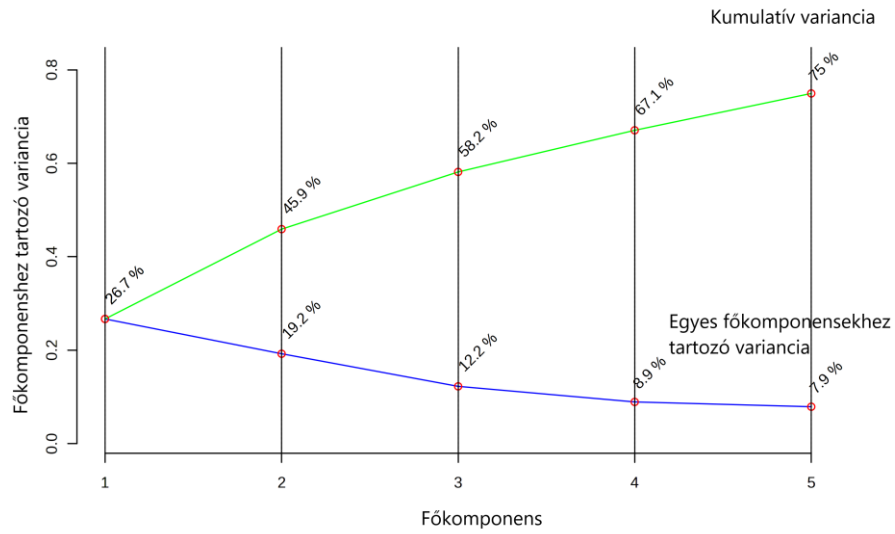
**B**



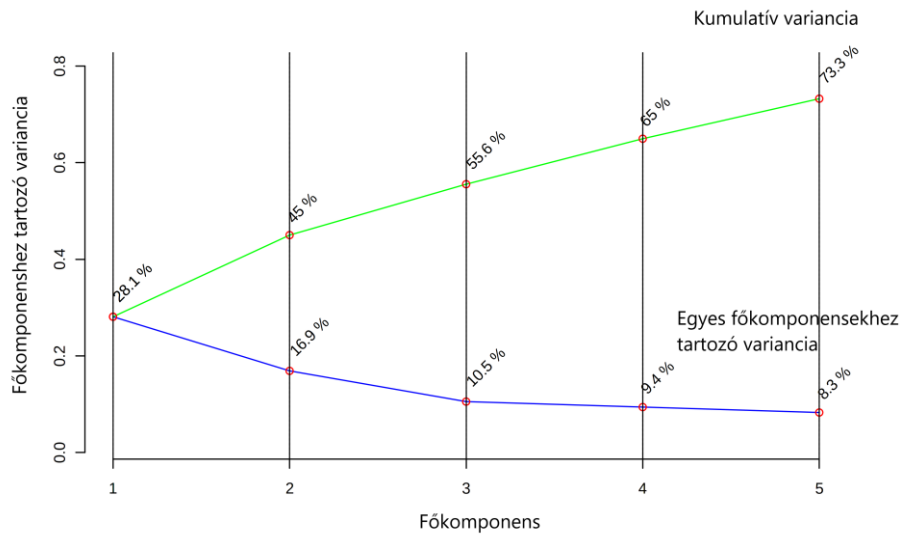
**11. ábra:** Az EFM (kézilabdázó élsportolók) csoport (n=40) glog-transzformált szteroid szintjeinek főkomponens analízis (PCA) pontdiagramja (scores plot) mentális (A) és fizikai (B) terhelés esetén.

Az ábrákon az egyes terhelési fázisokban mért koncentrációk külön halmazként ábrázolódnak.

**A**



**B**

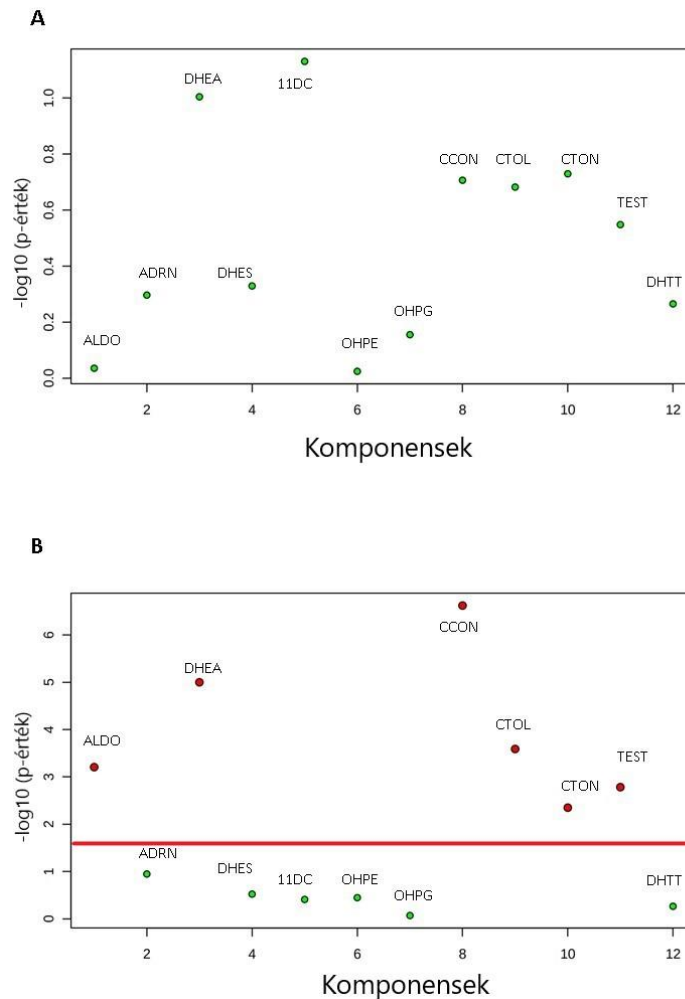


**12. ábra:** Az EFM (kézilabdázó élsportolók) csoport (n=40) glog-transzformált szteroid szintjeinek főkomponens analízis (PCA) síkdiagramja (scree plot) mentális (A) és fizikai (B) terhelés esetén.

Nem azonosítottunk olyan szteroidot, vagy szteroid csoportot, amely a három terhelési fázisban az eredmények közötti különbségeket önmagában meghatározta volna.

Az előzetes PCA elemzés eredményeit megerősítették a Kruskal–Wallis teszt eredményei is (13. ábra). Nem azonosítottunk olyan szteroidokat, szteroid-csoportokat, amelyek kiugróan jellemezték volna az extrém fizikai terhelés hatását.

Ezzel együtt a mineralokortikoidok (ALDO és CCON), glükokortikoidok (CTON és CTOL) és androgén (DHEA, TEST) szteroid hormonok körében egyaránt azonosítottunk olyan hormonokat, amelyek jelentős változást mutattak. Mentális terhelés esetén egyetlen olyan szteroid sem volt, amely a többihez képest jelentős változást mutatott volna a Kruskal-Wallis teszt alapján.



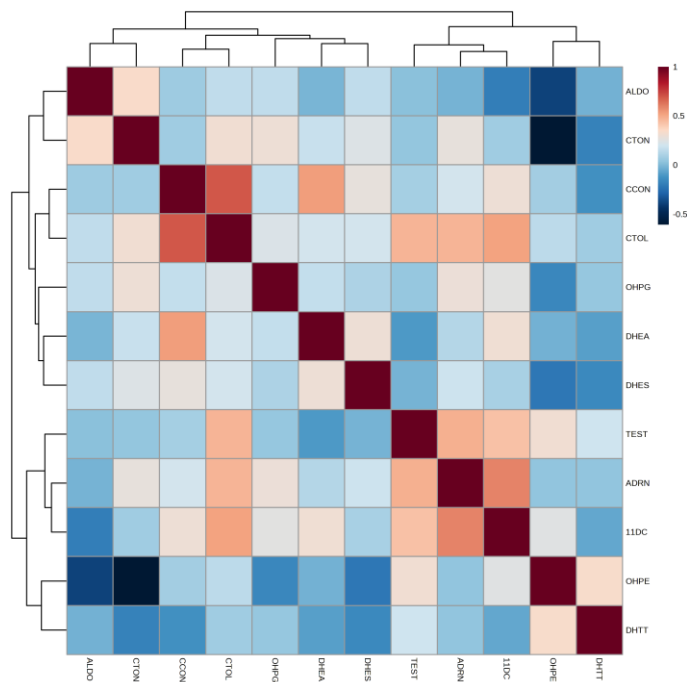
**13. ábra:** Az EFM (kézilabdázó élsportolók) csoport (n=40) glog-transzformált szteroid koncentrációinak nemparaméteres variancia-analízisének eredményei a mentális (A) és fizikai terhelés (B) esetén.

A (B) ábrán látható piros színű egyenes  $p=0,05$  valószínűséget jelöl. ALDO: aldoszteron; ADRN: androsztendion; 11DC: 11-dezoxi-kortizol; DHEA: dehidro-epiandroszteron; DHES: dehidro-epiandroszteron-szulfát; DHTT: dihidro-tesztoszteron; CTOL: kortizol; CTON: kortizon; CCON: kortikoszteron; OHPE: 17- $\alpha$ -hidroxi-pregnenolon; OHPG: 17- $\alpha$ -hidroxi-progeszteron; TEST: tesztoszteron.

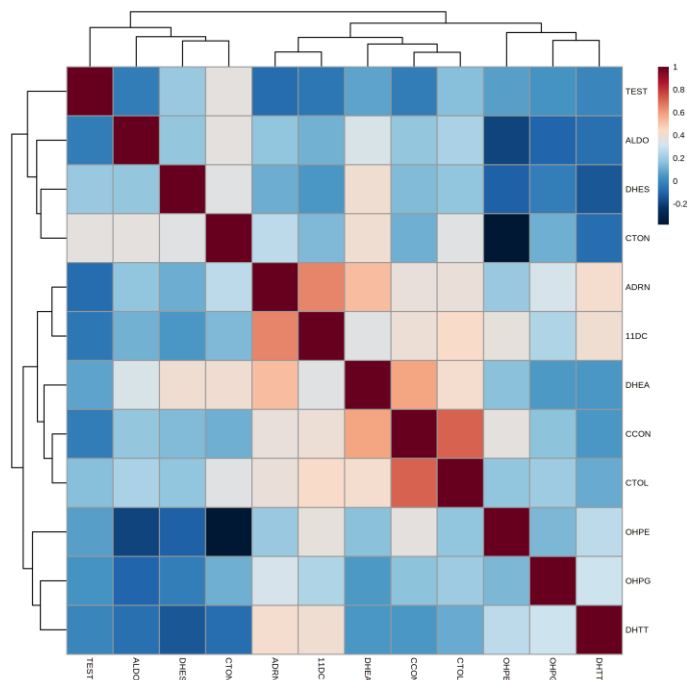
A Spearman-féle korrelációanalízis alkalmazásakor (14. ábra) az Evans-féle kategóriák szerint erős korrelációt találtunk extrém fizikai terhelés esetén az ADRN és a 11DC között ( $r=0,65$ ), valamint a CCON és a CTOL ( $r=0,72$ ) koncentrációja között. [98] Mérsékelt korrelációt találtunk az ADRN és a DHEA ( $r=0,52$ ), a DHEA és a CCON ( $r=0,58$ ), a CTOL és a DHEA ( $r=0,41$ ), a DHES és a DHEA ( $r=0,41$ ), a DHEA és a CTOL ( $r=0,42$ ) között, az ADRN és a DHTT ( $r=0,42$ ), valamint a 11DC és a CTOL ( $r=0,44$ ) koncentrációk között.

A korrelációk az extrém mentális terhelés esetén az Evans-féle kategóriák szerint erős korreláció csak a CCON és a CTOL ( $r=0,69$ ) volt kimutatható, a legtöbb esetben az extrém fizikai terheléshez hasonlóan csak mérsékelt korrelációt találtunk: a CCON és a DHEA ( $r=0,53$ ), a CTOL és az ADRN ( $r=0,47$ ), a CTOL és a 11DC ( $r=0,52$ ), a CTOL és a TEST ( $r=0,47$ ), az ADRN és a TEST ( $r=0,48$ ), a TEST és a 11DC ( $r=0,43$ ), valamint az ADRN és a 11DC ( $r=0,59$ ) között.

**A**



**B**



14. ábra: Az EFM (kézilabdázó élsportolók) csoportnál (n=40) vizsgált szteroidok glog-transzformált koncentrációjával végzett Spearman-féle korreláció-analízis eredményének hő térképe mentális (A) és fizikai (B) terhelés esetén.

ALDO: aldoszteron; ADRN: androsztendion; 11DC: 11-dezoxi-kortizol; DHEA: dehidro-epiandroszteron; DHES: dehidro-epiandroszteron-szulfát; DHTT: dihidro-tesztoszteron; CTOL: kortizol; CTON: kortizon; CCON: kortikoszteron; OHPE: 17- $\alpha$ -hidroxi-pregnenolon; OHPG: 17- $\alpha$ -hidroxi-progeszteron; TEST: tesztoszteron.

A két hő térképen a kék színtől a bordóig a korreláció erőssége látszik az egyes szteroid hormonok között.

Az EFM csoport nemparaméteres egyváltozós statisztikai összehasonlítása céljából Wilcoxon-próbát alkalmaztunk a mért, nem transzformált szteroid koncentrációk páronkénti összehasonlítása céljából a különböző terhelési fázisokban. Extrém fizikai terheléskor a legtöbb esetben a szteroid koncentrációk szignifikánsan emelkedtek az alapvonalis értékekhez képest a terhelés csúcsán, valamint a restitúciós fázisban a terhelés maximumán mért értékhez képest (8., 9. táblázat). Az ALDO, ADRN, OHPG, CTON, TEST és DHTT koncentrációi emelkedtek, míg a CTOL koncentrációi jelentősen csökkentek az alapvonalisól a csúcsig. A terhelés maximumán mért koncentrációkhoz képest az ALDO, DHEA, OHPE, CCON és CTOL szignifikánsan emelkedtek, míg a DHES, OHPG, CTON és TEST koncentrációk szignifikánsan csökkentek a restitúciós fázisban. A fizikai terhelést követően a restitúciós fázisban az OHPG kivételével az összes szteroid esetében jelentősen magasabb koncentrációkat mértünk, mint a terhelés megkezdése előtt. A Wilcoxon-próbát nem csak az egyes szteroidok esetében alkalmaztuk a 40 fős csoportban, hanem olyan koncentráció-arányok esetében is, amelyek relevánsak lehetnek a fizikai terhelés jellemzése esetén: TEST/CTOL, DHEA/CTOL, CCON/CTOL, CCON/DHEA. A TEST/CTOL szignifikánsan nőtt a kiindulási értéktől a terhelés maximumáig, és jelentősen csökkent a terhelés maximumától a restitúcióig. A DHEA/CTOL szintek következetesen emelkedtek a nyugalmi értéktől a terhelés maximumáig és a terhelés maximumától a restitúcióig. A CCON/CTOL és a CCON/DHEA szignifikánsan magasabb volt a restitúcióban a terhelés maximumához képest.

A fent említettekkel szemben az EFM csoport extrém mentális terhelése esetén a nyugalmi értékhez képest a terhelés csúcsán emelkedett szignifikánsan a legtöbb szteroid hormon értéke (ADRN, DHES, 11DC, CTOL, TEST). A nyugalmi értékhez képest a restitúciós fázisban csak a CCON hormon szintje emelkedett jelentősen, a maximális értékhez képest a restitúciós fázisban a szignifikáns változást mutató szteroidok (ADRN, DHES, 11DC, OHPE, CTON, TEST, DHTT) mindegyikének jelentősen csökkent a koncentrációja.

**7. táblázat: Az EFM (kézilabdázó élsportolók) csoportban (n=40) mért endogén szteroid koncentrációk nemparaméteres egyváltozós statisztikai összehasonlítása (Wilcoxon-próba) a terhelés előtt, a terhelés maximumán és a terhelést követően a restitúciós fázisban extrém mentális terheléskor.**

|      | Nyugalmi-maximális | Nyugalmi-restitúciós | Maximális-restitúciós | pmol/mL             |                     |                     |
|------|--------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|      |                    |                      |                       | Válasz              | Nyugalmi            | Maximális           |
| ALDO |                    |                      |                       | 0,083 (0,083-0,182) | 0,083 (0,083-0,138) | 0,083 (0,083-0,160) |
| ADRN | ↑ **               |                      | ↓ *                   | 1,39 (0,90-1,82)    | 1,69 (1,10-2,38)    | 1,49 (0,97-1,89)    |
| DHEA |                    |                      |                       | 6,12 (3,71-12,80)   | 9,93 (5,41-12,58)   | 8,79 (5,72-13,68)   |
| DHES | ↑ *                |                      | ↓ **                  | 7002 (5021-9044)    | 7924 (5713-10089)   | 7015 (5088-8623)    |
| 11DC | ↑ **               |                      | ↓ *                   | 0,14 (0,14-0,14)    | 0,14 (0,14-0,55)    | 0,14 (0,14-0,21)    |
| OHPE |                    |                      | ↓ *                   | 1,95 (0,00-3,93)    | 2,55 (0,00-4,22)    | 1,80 (0,00-4,31)    |
| OHPG |                    |                      |                       | 0,97 (0,00-2,50)    | 1,30 (0,00-4,12)    | 1,15 (0,00-3,12)    |
| CCON |                    | ↑ *                  |                       | 6,22 (3,69-10,66)   | 9,55 (4,30-14,40)   | 9,84 (4,92-14,30)   |
| CTOL | ↑ **               |                      |                       | 344 (253-441)       | 390 (303-530)       | 357 (304-452)       |
| CTON |                    |                      | ↓ **                  | 69,8 (61,4-89,3)    | 79,6 (66,7-101)     | 72,3 (68,2-90,6)    |
| TEST | ↑ *                |                      | ↓ *                   | 16,7 (13,1-21,0)    | 18,6 (15,0-21,9)    | 17,6 (14,9-21,6)    |
| DHTT |                    |                      | ↓ *                   | 1,89 (0,91-3,22)    | 2,02 (1,17-3,48)    | 1,88 (1,64-3,23)    |

A táblázatban a medián értékek az interkvartilis tartományokkal (IQR), a változások iránya azoknak szignifikanciájával együtt vannak feltüntetve. ↑: növekedés; ↓: csökkenés; \*:  $p \leq 0,05$ ; \*\*:  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*:  $p \leq 0,001$ . ALDO: aldosteron; ADRN: androsztendion; DHEA: dehidro-epiandroszteron; DHES: dehidro-epiandroszteron-szulfát; 11DC: 11-dezoxi-kortizol; OHPE: 17- $\alpha$ -hidroxi-pregnenolon; OHPG: 17- $\alpha$ -hidroxi-progeszteron; CCON: kortikoszteron; CTOL: kortizol; CTON: kortizon; TEST: tesztoszteron; DHTT: dihidro-tesztoszteron.



**8. táblázat: Az EFM (kézilabdázó élsportolók) csoportban (n=40) mért endogén szteroid koncentrációk nemparaméteres egyváltozós statisztikai összehasonlítása (Wilcoxon-próba) a terhelés előtt, a terhelés maximumán és a terhelést követően a restitúciós fázisban extrém fizikai terheléskor.**

|           | Nyugalmi-maximális | Nyugalmi-restitúciós | Maximális-restitúciós | pmol/mL          |                    |                   |
|-----------|--------------------|----------------------|-----------------------|------------------|--------------------|-------------------|
|           |                    |                      |                       | Válasz           | Nyugalmi           | Maximális         |
| ALDO      | ↑ ***              | ↑ ***                | ↑ **                  | 0.08 (0.08–0.10) | 0.14 (0.08–0.32)   | 0.18 (0.08–0.40)  |
| ADRN      | ↑ *                | ↑ ***                |                       | 1.9 (1.1–2.7)    | 2.3 (1.4–3.2)      | 2.4 (1.7–3.4)     |
| DHEA      |                    | ↑ ***                | ↑ ***                 | 10.3 (5.4–14.9)  | 11.7 (7.9–18.3)    | 18.7 (12.0–28.7)  |
| DHES      |                    | ↑ ***                | ↓ ***                 | 6268 (5393–8622) | 6702 (5895–9118)   | 6635 (5827–9348)  |
| 11DC      |                    | ↑ **                 |                       | 0.14 (0.14–0.96) | 0.32 (0.14–0.15)   | 0.46 (0.14–1.22)  |
| OHPE      |                    | ↑ **                 | ↑ *                   | 2.3 (1.7–4.8)    | 3.2 (1.9–5.2)      | 5.2 (1.9–8.5)     |
| OHPG      | ↑ *                |                      | ↓ **                  | 1.9 (0.0–5.5)    | 2.5 (0.0–7.6)      | 1.8 (0.0–5.2)     |
| CCON      |                    | ↑ ***                | ↑ ***                 | 9.5 (5.8–14.8)   | 10.7 (5.3–20.1)    | 26.9 (18.3–34.9)  |
| CTOL      |                    | ↑ ***                | ↑ ***                 | 404 (325–484)    | 387 (293–483)      | 504 (415–567)     |
| CTON      | ↑ ***              | ↑ ***                | ↓ *                   | 82.2 (66.1–92.2) | 100.2 (80.1–116.6) | 84.4 (75.4–106.8) |
| TEST      | ↑ ***              | ↑ **                 | ↓ **                  | 19.8 (17.3–23.4) | 25.1 (20.5–30.1)   | 21.9 (17.4–25.6)  |
| DHTT      | ↑ ***              | ↑ **                 |                       | 2.3 (1.5–3.7)    | 2.6 (1.7–3.9)      | 2.6 (1.6–4.0)     |
| TEST/CTOL | ↑ ***              | ↓ **                 | ↓ ***                 | 0.05 (0.04–0.06) | 0.06 (0.05–0.09)   | 0.04 (0.04–0.06)  |
| DHEA/CTOL | ↑ *                | ↑ ***                | ↑ *                   | 0.03 (0.02–0.04) | 0.04 (0.02–0.04)   | 0.04 (0.02–0.05)  |
| CCON/CTOL |                    | ↑ ***                | ↑ ***                 | 0.02 (0.02–0.04) | 0.03 (0.02–0.04)   | 0.05 (0.04–0.07)  |
| CCON/DHEA |                    |                      | ↑ ***                 | 0.91 (0.54–1.6)  | 0.90 (0.49–1.3)    | 1.4 (0.88–1.9)    |

A táblázatban a medián értékek az interkvartilis tartományokkal (IQR), a változások iránya azoknak szignifikanciájával együtt vannak feltüntetve. ↑: növekedés; ↓: csökkenés;  $p \leq 0,05$ ; \*\*:  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*:  $p \leq 0,001$ . ALDO: aldosteron; ADRN: androsztendion; DHEA: dehidro-epiandroszteron; DHES: dehidro-epiandroszteron-szulfát; 11DC: 11-dezoxi-kortizol; OHPE: 17- $\alpha$ -hidroxi-pregnenolon; OHPG: 17- $\alpha$ -hidroxi-progeszteron; CCON: kortikoszteron; CTOL: kortizol; CTON: kortizon; TEST: tesztoszteron; DHTT: dihidro-tesztoszteron; TEST/CTOL: tesztoszteron-kortizol arány; DHEA/CTOL: dehidro-epiandroszteron-kortizol arány; CCON/CTOL: kortikoszteron-kortizol arány; CCON/DHEA: kortikoszteron-dehidro-epiandroszteron arány.

### 4.3.2. Előzetes terhelés-élettani vizsgálatok eredményei

Az ET csoportban résztvevő sportolók akut és elhúzódó típusú terhelésekor a DHES és a DHTT koncentráció a terhelés első fázisában (nyugalmi vs. maximális) szignifikánsan emelkedett. Szignifikáns koncentráció csökkenést a CTOL (nyugalmi vs. maximális) és TEST (nyugalmi vs. restitúció) mutatott.

Az elhúzódó terhelésnél kilenc szteroid (DHEA, DHES, DHTT, 11DC, CCON, CTOL, CTON, OHPE, TEST) koncentrációja emelkedett szignifikánsan, mindegyik a terhelés maximumán a kiindulási értékhez képest. A terhelés maximumához képest a restitúciós fázisban két szteroid csökkent szignifikáns mértékben. Az elhúzódó terhelés hatására mért szteroid koncentrációk több hormon szintje jelentősen magasabb volt az akut terheléskor mért értékekhez képest, ezek a különbségek elsősorban a terhelés maximumán voltak kimutathatóak.

9. táblázat: ET (kajak-kenu élsportolók) csoport (n=6) és kontroll csoport (n=6) szteroid koncentrációinak változása koncentrációk nemparaméteres egyváltozós statisztikai összehasonlítása, Wilcoxon próbával a terhelés különböző fázisaiban, az ET (kajak-kenu élsportolók) csoport esetén akut, illetve elhúzódó típusú terheléskor.

|      | Nyugalmi-maximális |          |          | Nyugalmi-restitúciós |          |          | Maximális-restitúciós |          |          |
|------|--------------------|----------|----------|----------------------|----------|----------|-----------------------|----------|----------|
|      | Válasz             |          |          |                      |          |          |                       |          |          |
|      | akut               | elhúzódó | kontroll | akut                 | elhúzódó | kontroll | akut                  | elhúzódó | kontroll |
| ALDO |                    |          |          |                      |          | ↑*       |                       |          |          |
| ADRN |                    |          | ↑*       |                      |          |          |                       |          |          |
| DHEA |                    | ↑*       |          |                      |          |          |                       |          |          |
| DHES | ↑*                 |          | ↑*       |                      |          |          |                       |          |          |
| 11DC |                    | ↑*       |          |                      |          |          |                       |          |          |
| OHPE |                    | ↑*       | ↑*       |                      |          |          |                       |          |          |
| OHPG |                    |          |          |                      |          |          |                       |          |          |
| CCON |                    | ↑*       |          |                      |          |          |                       |          |          |
| CTOL | ↓*                 | ↑*       | ↑*       |                      |          |          |                       |          |          |
| CTON |                    | ↑*       |          |                      |          |          |                       | ↓*       |          |
| TEST |                    | ↑*       | ↑*       | ↓*                   |          |          |                       | ↓*       |          |
| DHTT | ↑*                 | ↑*       | ↑*       |                      |          |          |                       | ↓*       |          |

↑: növekedés; ↓: csökkenés az azonos csoporton belüli előző értékhez képest. \*:  $p \leq 0,05$ ; \*\*:  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*:  $p \leq 0,001$ . ALDO: aldosteron; ADRN: androsztendion; DHEA: dehidro-epiandroszteron; DHES: dehidro-epiandroszteron-szulfát; 11DC: 11-dezoxi-kortizol; OHPE: 17- $\alpha$ -hidroxipregnenolon; OHPG: 17- $\alpha$ -hidroxiprogesteron; CCON: kortikoszteron; CTOL: kortizol; CTON: kortizon; TEST: tesztoszteron; DHTT: dihidro-tesztoszteron.

Az akut és elhúzódó típusú terhelés összehasonlításakor a nyugalmi fázisban a DHEA értéke szignifikánsan ( $p \leq 0,05^*$ ) nagyobb volt az elhúzódó terhelés esetén. A terhelés maximumán a DHEA ( $p \leq 0,05^*$ ), a 11DC ( $p \leq 0,05^*$ ), a CTOL ( $p \leq 0,05^*$ ) és a CTON ( $p \leq 0,01^{**}$ ) koncentrációk voltak szignifikánsan magasabbak, mint akut terheléskor.

A kontroll csoport esetében a terhelés hatására hét szteroid hormon koncentrációja emelkedett jelentős mértékben. A nyugalmi értékhez képest a restitúciós fázisban a DHTT kivételével minden szteroid koncentrációja emelkedést mutatott. Az emelkedés mértéke ezzel szemben egyetlen szteroid (ALDO) esetében volt szignifikáns. A legtöbb szignifikáns növekedés a nyugalmi állapothoz képest a terhelés maximumán történt (ADRN, DHES, DHTT, CTON, OHPG, TEST). A kontroll csoport, valamint az ET csoport akut terhelése közötti összehasonlításakor nem találtunk szignifikáns, vagy a változás irányát illetően eltéréseket.

**10. táblázat: ET (kajak-kenu élsportolók) csoport (n=6) és kontroll csoport (n=6) szteroid koncentrációinak medián értékei (pmol/ml) és az interkvartilis tartományai (IQR) a terhelés különböző fázisaiban, az ET (s kajak-kenu élsportolók) csoport esetén rövid-, illetve hosszú típusú terhelékor.**

| pmol/mL |                        |                        |                        |                        |                           |                        |                        |                         |                        |
|---------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
|         | Nyugalmi               |                        |                        | Maximális              |                           |                        | Restitúciós            |                         |                        |
|         | Akut                   | Elhúzódó               | Kontroll               | Akut                   | Elhúzódó                  | Kontroll               | Akut                   | Elhúzódó                | Kontroll               |
|         | ALDO                   | 0,38<br>(0,12-0,59)    | 0,21<br>(0,085-0,34)   | 0,114<br>(0,018-0,184) | 0,49<br>(0,28-0,61)       | 0,53<br>(0,21-2,06)    | 0,201<br>(0,152-0,248) | 0,35<br>(0,07-7,34)     | 0,32<br>(0,16-0,85)    |
| ADRN    | 2,33<br>(1,80-2,99)    | 1,88<br>(1,37-2,02)    | 2,43<br>(2,02-)        | 2,22<br>(1,09-3,25)    | 2,30<br>(1,57-4,80)       | 2,69<br>(2,44-3,04)    | 2,45<br>(0,82-3,30)    | 1,41<br>(0,32-1,71)     | 3,80<br>(3,16-4,29)    |
| DHEA    | 1,29<br>(0,87-1,65)    | 2,32<br>(2,03-2,57)    | 4,68<br>(3,53-9,88)    | 1,06<br>(0,96-1,67)    | 7,79<br>(4,23-9,33)       | 8,10<br>(4,00-9,35)    | 0,80<br>(0,60-1,96)    | 2,69<br>(2,33-5,37)     | 10,16<br>(6,73-14,31)  |
| DHES    | 1302<br>(1050-1684)    | 1023<br>(977-1272)     | 1791<br>(1436-3034)    | 1447<br>(1035-2426)    | 1390<br>(1090-1574)       | 2121<br>(1607-3524)    | 1486<br>(653-2152)     | 1153<br>(1057-1248)     | 2266<br>(1618-3119)    |
| 11DC    | 1,70<br>(0,80-2,43)    | 1,24<br>(0,69-1,61)    | 0,53<br>(0,47-1,13)    | 1,41<br>(0,96-1,67)    | 3,78<br>(2,41-4,09)       | 0,60<br>(0,63-0,77)    | 1,29<br>(1,18-1,94)    | 2,29<br>(1,56-3,50)     | 1,08<br>(0,93-1,25)    |
| OHPE    | 3,88<br>(0,57-10,71)   | 0,26<br>(0,00-1,57)    | 4,68<br>(3,73-5,80)    | 4,05<br>(0,68-6,41)    | 9,26<br>(8,75-15,57)      | 3,67<br>(3,13-4,02)    | 5,20<br>(1,02-7,14)    | 5,45<br>(0,00-12,27)    | 7,12<br>(4,98-11,75)   |
| OHPG    | 3,73<br>(3,14-6,40)    | 2,84<br>(1,88-4,03)    | 3,62<br>(2,87-4,02)    | 3,79<br>(3,48-4,93)    | 4,14<br>(2,12-5,58)       | 4,51<br>(3,83-4,87)    | 2,98<br>(2,53-4,59)    | 2,60<br>(1,25-5,29)     | 3,97<br>(3,37-4,88)    |
| CCON    | 37,94<br>(8,76-62,88)  | 12,77<br>(6,43-17,92)  | 6,95<br>(2,02-12,96)   | 21,73<br>(6,45-32,20)  | 65,29<br>(36,86-69,22)    | 4,02<br>(2,01-6,44)    | 27,70<br>(15,49-32,54) | 46,60<br>(24,24-79,69)  | 28,55<br>(12,77-47,46) |
| CTOL    | 519<br>(351-539)       | 403<br>(353-466)       | 257<br>(174-347)       | 375<br>(256-442)       | 641<br>(562-750)          | 168<br>(138-202)       | 431<br>(282-463)       | 651<br>(574-767)        | 296<br>(272-396)       |
| CTON    | 61,75<br>(59,11-62,80) | 71,82<br>(66,27-78,19) | 49,82<br>(42,64-61,06) | 65,12<br>(57,56-83,95) | 118,02<br>(114,12-125,46) | 65,10<br>(56,17-83,83) | 73,34<br>(63,33-74,69) | 83,65<br>(77,07-110,69) | 59,88<br>(52,40-72,60) |
| TEST    | 19,81<br>(18,74-21,31) | 20,20<br>(19,44-22,27) | 10,54<br>(8,44-11,86)  | 21,37<br>(20,44-23,31) | 28,99<br>(24,66-33,75)    | 17,41<br>(16,40-20,51) | 17,18<br>(14,44-19,41) | 19,81<br>(12,35-25,78)  | 11,79<br>(7,44-14,02)  |
| DHTT    | 0,62<br>(0,31-1,06)    | 0,82<br>(0,48-1,11)    | 1,08<br>(0,75-1,27)    | 1,00<br>(0,39-1,28)    | 1,20<br>(0,91-1,57)       | 1,66<br>(1,45-1,96)    | 0,69<br>(0,20-1,33)    | 1,02<br>(0,38-1,58)     | 1,07<br>(0,91-1,19)    |

**ALDO: aldosteron; ADRN: androsztendion; DHEA: dehidro-epiandroszteron; DHES: dehidro-epiandroszteron-szulfát; 11DC: 11-dezoxi-kortizol; OHPE: 17- $\alpha$ -hidroxi-pregnenolon; OHPG: 17- $\alpha$ -hidroxi-progeszteron; CCON: kortikoszteron; CTOL: kortizol; CTON: kortizon; TEST: tesztoszteron; DHTT: dihidro-tesztoszteron.**

## 6. Megbeszélés

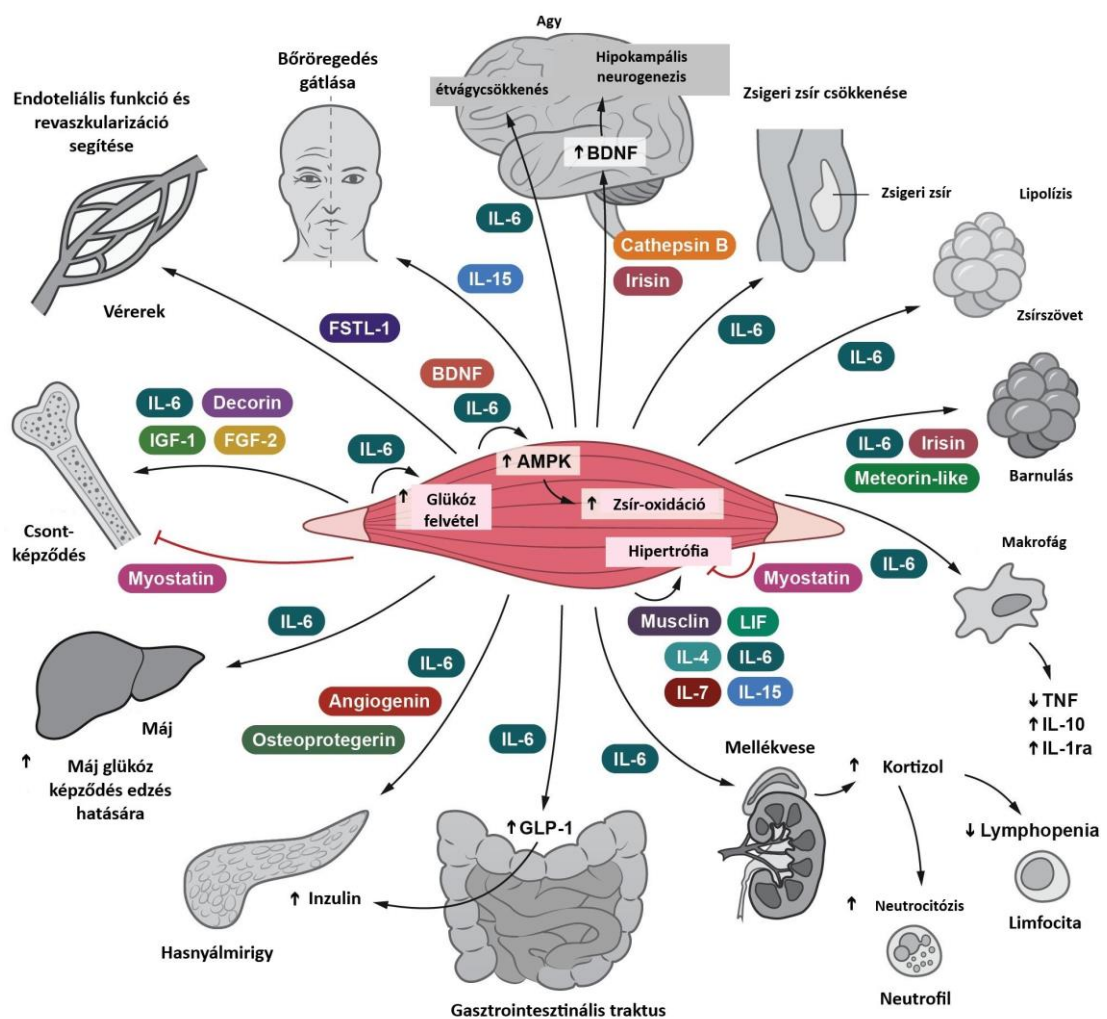
A sportolók folyamatos stressznek való kitétsége az egész szervezetre hat, noha a leggyakrabban felmerülő egészségügyi problémák a szív- és érrendszeri betegségek, valamint az izom-csontrendszeri problémák. A folyamatos stressz (fizikai és mentális egyaránt) ugyanakkor érinti a szteroidogenezisben résztvevő szerveket (főként mellékvese és gonádok), és magát a szteroidogenezis folyamatát is. Állatkísérletben igazolták a mellékvese méretének rendszeres fizikai aktivitás hatására történő növekedését. [99] A mellékvesekéreg által termelt glükokortikoidok, mineralokortikoidok jelenléte szükséges többek között a normál vérnyomás és normál diurézis, és az anyagcsere folyamatok megfelelő szabályozásához. Fizikai vagy pszichés stressz hatására, stressz alatt, valamint a stresszre adott válasz kialakulásának folyamatában a mellékvesekéregnek jelentős szerepe van. Stresszválaszkor a HPA-tengely aktiválódik és az aktiváció hatására a mineralokortikoidok és glükokortikoidok elválasztása néhány perc múlva fokozódik, azonban a hormonok hatásai sok esetben csak később jelentkeznek. A stresszállapotban bekövetkezett anyagcsereválasz valóban az emelkedett szteroidszint következménye, minél magasabb a glükokortikoid szint, annál kifejezettebb az anyagcsereválasz. Stresszválaszban többek között a glükokortikoidok szuppresszív hatása, illetve negatív feedback szabályozó hatása megelőzi a válaszreakciók túllövését. A mellékvesekéreg eredetű, gonadális és perifériális szteroid molekulák segítik a szervezet adaptációját a fizikai, illetve pszichés stresszhez. A mellékvesekéreg reagál a stresszre, de ezt a válaszreakciókat befolyásolhatja többek között a kor, edzettségi állapot, versenytapasztalat, vagy akár az alany hangulata. [52]

Az elmúlt években derült fény arra, hogy a vázizomzat az egész szervezet élettani működésének komplex szabályzója. A vázizomzat számos biológiailag aktív anyagot képes szintetizálni és a keringésbe juttatni. Ezek a biológiailag aktív anyagok szinte valamennyi szervünk működését szabályozzák. Azt mondhatjuk tehát, hogy a vázizomzat komoly szabályzó funkcióval rendelkező endokrin szerv. A vázizomzattól felszabaduló aktív anyagokat összefoglaló néven miokineknek nevezzük. A miokin szekréció a vázizomzat aktív működése során fokozódik. Ez nagyban hozzájárul a megnövekedett terhelés alatt a szervek adaptációjához. Az akut

hatáson túl, rendszeresen sportolók esetében az egyes edzések során ismételten megemelkedő miokin szintek a szervezet hosszútávú morfológiai és funkcionális adaptációjához is hozzájárulnak. [100] A miokinek közül az interleukin-6 (IL-6) a mellékvesékre hatva fokozza a CTOL termelését.

Az izomműködésnek hatása van a limfocitákra és neutrofil granulocitákra, a gyulladásos folyamatokra. Edzés hatására neutrofilek, valamint a természetes ölösejtek és más limfociták bejutnak a keringésbe. Nagy intenzitású és hosszú időtartamú edzés hatására a limfociták száma csökken, míg a neutrofilek koncentrációja nő, például az adrenalin és CTOL hatására. [101] De a glükokortikoid vonalon túl elősegítheti az androgének szekrécióját az olyan gének expressziójának szabályozásával, amelyek az androgének szintetikus útvonalához kötöttek. [102] Az IL-6 mellett a szintén citokinek közé tartozó tumor nekrozis faktor-alfa (TNF- $\alpha$ ) is jelen van az emberi mellékvesekéregben is. Az IL-6 és a TNF- $\alpha$  is humán-, illetve állatkísérletek alapján egyaránt ugyancsak hatnak a mineralokortikoidok (ALDO), glükokortikoidok (CTOL) és az androgének (DHEA) szintézisére is. Az IL-6 és a TNF- $\alpha$  a mellékvesékben is termelődhetnek, valamint módosítják a szteroid szekréciót, ezek a citokinek intra-adrenális faktorként működhetnek a mellékvese szteroidogenezisének szabályozásában. [103] A DHEA, valamint a DHES hormon prekursorok, a megfelelő nemi működéshez is hozzájárulnak. Különböző tanulmányok eredményei is alátámasztják, hogy stressz következtében megemelkedett szintjük idegrendszert védő hatású, segítik a stresszfolyamat lezajlását, antioxidáns hatásuk is bizonyított, illetve CTOL-al ellentétes működésűek, tehát anti glükokortikoid hatásúak. [104] Stresszhelyzeten kívül, emelkedett szintjük krónikus betegségek meglétekor jellemző, ide tartoznak a stresszel kapcsolatban álló neuropszichiátriai betegségek, mint depresszió, szorongás, poszttraumas stressz, skizofrénia és demencia is. [105] A DHES vérben mért koncentráció értéke akut testmozgás végzése esetén emelkedik, hosszabb ideig végzett mozgáskor szintje nem változik, míg a DHEA szint extrémén megterhelő testmozgás végzésekor emelkedik a plazmában. Ilyenkor a mellékvesekéreg legbelső rétege aktiválódik és kezdi meg ezeknek az androgéneknek a szintézisét. Az intravénásan bejuttatott DHEA AAS-nak számít, mely doppingszerként használható, ugyanis prekuzorként TEST-ná alakul, növeli a versenyszellemet és a teljesítő képességet. [48] A TEST és a CTOL hormonok nemcsak szinergista, hanem antagonisták működésre is képesek. A CTOL

fizikai aktivitás hatására férfiakban és nőkben a vérplazmából kimutatható TEST értékét csökkenti, illetve a TEST a HPA-tengely közreműködésével a CTOL termelődését szabályozhatja, beleértve reakciókészségét is. Összességében rendszeres sporttevékenységet végző egyéneknél a két hormon szintje az alapszinthez képest emelkedett lesz. [47] Smith és mtsai. (2013) egészséges fiatal férfiaknál megfigyelték a DHTT-koncentráció emelkedését az edzés hatására. [106] Tremblay és mtsai. (2004) a DHES-t, a CTOL-t és a TEST-et fizikai aktivitás előtt és után vizsgálták edzett férfiakon, és azt találták, hogy az összes koncentráció nőtt. [36]



15. ábra: Izom-szerv “kommunikáció”.

Bay és mtsai. (2020) [101]

Fentieknek megfelelően vizsgálatunk célja volt, hogy egymástól elkülönített kísérletekben, mind extrém fizikai, mind extrém mentális stressz modellben

vizsgáljuk sportolók élettani paramétereinek változásait, különös tekintettel a szteroid hormonok keringő koncentrációinak változásaira. Az extrém fizikai terhelés elvégzésével az volt a célunk, hogy a résztvevőknél egy olyan szituációt modellezünk laboratóriumi körülmények között, ahol egy vita maxima típusú terheléssel folyamatos izommunka során eléri a saját teljesítőképességének maximumát.

A sportolók nem csupán rendszeres fizikai terhelésnek vannak kitéve az edzéseken, illetve mérkőzéseken, hanem folyamatos mentális terhelésnek is. A sport, különösen a csapat sportok a szimbolizált erőszak színterei, így fontos az élsportolók érzelmi felkészítése, az agresszió kezelése. A sportolói sérülések, betegségek mögött igen gyakran pszichés feszültség, stressz áll, és a nem megfelelően támogatott megküzdési képesség. Nagy az igény olyan vizsgálati lehetőségek, akár tréningek iránt, amelyek a teljesítményt a mentális, pszichés és élettani oldalról vizsgálják és támogatják meg. Egy olyan különleges mentális terheléses protokollt is alkalmaztunk, amely eddig csak különböző fegyveres testületek tagjain került alkalmazásra. A mentális terheléses modell egy lélektaktikai házban folytatott gyakorlatból állt. Ezt a mentális terheléses protokollt elsőként alkalmaztuk sportolókon, továbbá elsőként alkalmaztuk úgy, hogy a vizsgált egyének teljes kifáradásig történő extrém fizikai terhelésen is részt vettek.

A spiroergometriás terhelés kapcsán létrejövő keringési válaszreakció jól ismert, a terhelés jelentős vérnyomás és szívfrekvencia emelkedéssel jár. A keringési válaszreakció vizsgálatát saját kísérleteinkben is elvégeztük. A mentális terhelési modell keringési paramétereit a mi kísérleteinkkel megegyező helyszín és protokoll alkalmazása során korábban Haller és mtsai. (2014) közzölték. [94] Eredményeik szerint a mentális stressz során létrejövő keringési válasz terhelés alatt hasonló mértékű az ergometriás terhelés adataihoz. Egy tanulmányukban, amely során szintén a lélektaktikai házban folytattak agresszió-kutatást arra az eredményre jutottak, hogy a HR-értékek változása a fő előrejelzői a viselkedésnek különböző stresszhelyzetekben. [107] Saját vizsgálatainkban a mentális stressz alkalmazása során a keringési válaszreakciót nem mértük, ehhez ugyanis a lélektaktikai házban történő gyakorlat alatt plusz testfelszíni műszerezettséget kellett volna alkalmazni, ami jelentősen bonyolította volna a kísérletek végzését. A terhelés után elvégzett mérések nem mutattak markáns változást, ez azonban azzal magyarázható, hogy a



lélektaktikai házban folytatott gyakorlat vége után a vizsgált személyek védőfelszerelését le kell venni és az eközben eltelt idő alkalmas arra, hogy a keringési paraméterek normalizálódjanak. A terhelés-élettani paramétereket tekintve az EFM csoportnál az extrém fizikai terhelés során bekövetkező laktát, a SYS és DYA-érték, HR-érték, RQ-érték változások igazolták, hogy a protokoll működött, a résztvevők elérték maximális teljesítőképességüket. Összességében elmondható azonban, hogy a két stressz modell a SYS-érték, DYA-érték, HR-érték tekintetében nagyon hasonló változást hoz létre. A fő különbség a két modell között, hogy az egyik esetben a nagy tömegű vázizomzat teljes kifáradásig történő terhelésnek van kitéve, a másik esetben pedig kevésbé aktív állapotban van.

Az alkalmazott modellek közül az akut fizikai terhelés során, úgy az akut, mint az elhúzódozó protokollok esetében jelentős élettani változások jönnek létre. A preliminár terhelés-élettani vizsgálat során az akut terheléses protokoll esetében a sportolói, valamint a kontroll csoportnál is teljesültek azok a kritériumok, amelyeket az akut extrém terheléssel szemben állítottunk fel. Az elhúzódozó terhelés esetén ezeket a kritériumokat a terheléses protokoll különbözősége miatt nem tudtuk alkalmazni. A terhelések során rögzített és mért paraméterek jelentős része hasonló változást mutatott a kontroll csoportnál, valamint a sportolói csoportnál mind a két különböző típusú terhelés esetén. A kutatócsoport korábbi vizsgálatai során az akut és az elhúzódozó protokoll kapcsán is vizsgálta a folyadékháztartás jellemzőit. [108] Az akut terhelések során mindkét esetben jelentős hemokoncentráció következik be, amelyet a restitúciós fázisban hemodilúció követ.

Sportolók esetében a vérvételi eljárás módszertanának különös jelentősége van. Ennek egyik oka, hogy nagy mennyiségű vér nem vehető, mivel a létrejövő akár csekély hematokrit változás az élsportolói teljesítményt számottevően befolyásolja. A másik fontos tényező, hogy az ergometriás terhelés során jelentős hemokoncentráció következik be, ami fokozza a vér alvadékonyságát. A terhelés alatt ezt a kockázatot csökkenti a megemelkedett testhőmérséklet és a jelentősen megemelkedő perctérfogat. A terhelés után a hemokoncentráció lassan normalizálódik, így előáll egy pár perces időablak, ahol a vér alvadékonysága jóval nagyobb, mint nyugalmi helyzetben. Emiatt sportolóknál a biokémiai méréseket lehetőség szerint szemi-invazív módon, kevert kapilláris vérből végezzük, aminek levehető mennyisége korlátozott. Kísérleteink során mi vénás vért vettünk. Ehhez

egyedi punkciókat alkalmaztunk, nem helyeztünk be tartós vénás kanült, hiszen ez további fokozott alvadási kockázatot okoz. A vénás vér vételére azért volt szükségünk, mert egyrészt a szteroid hormonokon túl más paramétereket is mért a kutatócsoport, másrészt nem volt előre sejtethető, hogy az alkalmazott modellekben a változó koncentráció viszonyok mentén az egyes metabolitok esetében milyen mennyiségű mintára lesz szükség. A kísérletek tapasztalata az volt, hogy a beállított 16 szteroid molekula közül, 200 mikroliter szérumot alkalmazva, valamennyi mérhető volt nyugalmi helyzetben, a terhelés maximumán és a restitúciós fázisban. A kis mintatérfogatból megbízhatóan mérés végezhető, a jövőben lehetővé teszi az alkalmazott modellek jellemzése során a gyakoribb vérvételt. Ezáltal lehetővé válik a szteroid metabolitokra vonatkozó válaszreakció dinamikájának pontosabb jellemzése. Jelen vizsgálatainkban az intervenció során 3 mintavétel történt, nyugalmi állapotban, a terhelés maximumán és a terhelés után 30 perccel később, a restitúciós fázisban. Ez nem tette lehetővé a mért koncentráció-emelkedések pontos maximumának meghatározását. Még kevésbé tudjuk megmondani a csúcskoncentrációkat, hiszen elképzelhető, hogy a szteroid szintézis során az egyes enzimek aktivitása időben eltérő, ami azt eredményezheti, hogy az egyes metabolitok koncentráció változásának időbelisége is eltérő. A gyakoribb mintavétel további lehetőséget biztosíthat a szintézisben résztvevő enzimaktivitások egymástól esetleg eltérő voltának jellemzésére.

A szteroid-profilozás során egy minta-előkészítési eljárással, ugyanazon mintából egyidejűleg 16 szteroid hormon koncentrációját határoztuk meg. A szakirodalmi adatok alapján az LC-MS/MS műszeres analitikai módszer az egyik leginkább megfelelő a szérum/plazma mintákból történő szteroidok meghatározására, ugyanis rendelkezik a megfelelő kimutatási határral és specifitással. [109,110,111] Az alkalmazott metodika a későbbiek során akár gyakoribb mintavétellel használható a szteroidogenezis útvonalainak karakterizálására, akár újabb metabolitok azonosítása is lehetséges. A Karvaly és mtsai. (2018) által kidolgozott metodikát elsőként alkalmaztuk egészséges egyéneknél extrém fizikai és mentális stressz intervenció során. A metodika alkalmas volt a stressz válaszok nyomán bekövetkező szteroid válaszok detektálására a teljes koncentráció-tartományban.

A szteroid-profil meghatározásakor kapott szteroid hormon koncentrációkat tekintve az extrém fizikai, valamint az extrém mentális terhelés során sem volt izolált

változás a szteroid hormon csoportokat tekintve a terhelés egyik fázisában sem. A Kruskal-Wallis teszt során kapott eredmények azt mutatták, hogy extrém akut fizikai terhelésnél a mineralokortikoidok, glükokortikoidok és androgének között egyaránt voltak olyan metabolitok, amelyek jelentős változást mutattak a terhelés hatására, ellenben az extrém mentális terheléssel. A korrelációanalízis azt mutatta, hogy mindkét terhelés esetén leginkább mérsékelt összefüggés igazolható az egyes szteroid koncentráció változások között. A fizikai terhelés esetében sokkal több esetben volt jelentős változás az egyes terhelési fázisokat összehasonlítva az alanyoknál. Extrém fizikai terhelésnél egy kivétellel az összes vizsgált szteroid jelentős emelkedést mutatott a nyugalmi értékhez képest a restitúciós fázisban. Ezzel szemben extrém mentális terhelés esetén a jelentős változások többsége a terhelés csúcsán volt igazolható a nyugalmi értékhez képest. Ezek az eltérő szteroid hormon koncentráció változások leginkább talán annak tudhatóak be, hogy mentális terhelés esetén az izommunka minimális volt a résztvevőknél.

Az elvégzett előzetes terhelés-élettani vizsgálat során a sportolóknál eredményeink alapján az elhúzódó terhelés során több szteroid mutatott jelentős növekedést a terhelés maximumán a nyugalmi értékhez képest az akut terheléssel szemben. A kontroll csoportnál is főként a terhelés csúcsán mutattak a vizsgált analitok legtöbb esetben növekedést a nyugalmi értékekhez képest. Az előzetes terhelés-élettani vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a vizsgálatot helytálló következtetések levonása érdekében célszerű lenne kiterjeszteni nagyobb elemszámra a nagyfokú egyéni biológiai variabilitása, valamint a szteroid hormonok széles fiziológias koncentráció tartománya miatt. Azonban a csoportok alacsony elemszáma miatt, valamint a nagyfokú egyéni variabilitást is figyelembe véve eredményeinkből következtetések egyértelműen nem vonhatóak le arra, hogy a sportolói és kontroll csoport között van-e, illetve milyen jellegű különbség van extrém fizikai terheléskor. Célszerű a kutatás folytatása több résztvevő bevonásával annak érdekében, hogy megvizsgáljuk, különbözik-e az edzett, illetve edzetlen személyek által adott válasz a szteroid koncentrációk változásait tekintve extrém fizikai terheléskor.

A szakirodalmi adatok alapján a legtöbbet vizsgált szteroidok fizikai terhelés során a CTOL és a TEST, CTON, DHEA. [47,54,112,113] Az értékelés során gyakran ezek koncentrációinak egymáshoz viszonyított arányait veszik figyelembe.

E vizsgálatok eredményei nem egyértelműek arra vonatkozóan, hogy terhelés alatt összességében hogyan változik a mellékvesekéregben, illetve a gonádokban a szteroid szintézis, vagy hogy az edzett sportolók és nem edzett egyének között van-e különbség a szteroid választ tekintve. [40,41,44,45] Azt az eredményt, hogy fizikai stressz hatására a hormonszekréció fokozódik, saját kutatásunkkal tudtuk reprodukálni, mind a DHEA, mind a DHES esetében. Egyes kutatások eredményei az mutatják, hogy míg a DHEA edzést követően férfiakban nő, addig a DHES koncentrációja nőknél emelkedik, férfiakban azonban nem. [46] Ezzel szemben mi férfi sportolók esetében mindkét hormon koncentráció-növekedését mutattuk ki. A CCON-ra vonatkozóan a koncentrációk alakulása a szakirodalomban leírtakkal megegyezett. [114] A DHEA és a CTOL hormonok esetében saját vizsgálatunkban sikerült kimutatni szérum koncentrációjuk emelkedését akut fizikai stressz hatására. Sikerült igazolnunk a CTOL mellett a TEST koncentrációjának emelkedését is. A 3- vagy 17- $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (EC 1.1.1.51), 11 $\beta$ -hidroxiláz (EC1.14.15.4), 17,20-liáz (EC 1.14.14.32, CYP17A1) és 21-hidroxiláz enzimek (EC 1.14.14.16, CYP21A2) mind ACTH által szabályozottak, és részt vesznek a mellékvesekéreg és a gonádok szteroidogenezisében. [8,115,116] Eredményeink megerősítik, hogy aktivitásuk az extrém fizikai terhelés hatására nőtt. Ezen enzimek funkciói különféle kóros állapotokhoz is társulnak. [32]

A terhelés hatására vizsgált szteroid hormonok közül ritkábban fordul elő az ALDO koncentrációjának meghatározása, ami eredményeink alapján azonban jelentős koncentráció változást mutat terheléskor.

A TEST/CTOL és a CTOL/DHEA koncentrációk arányait a sportélettanban az edzés intenzitásának értékelésére alkalmazzák. [47,54] Uchida és mtsai. (2004) kutatásuk során azt találták, hogy az erőnléti edzés a TEST/CTOL arányok csökkenéséhez vezetett [**Hiba! A könyvjelző nem létezik.**], míg Heaney és mtsai. (2013) szignifikánsan csökkent CTOL/DHEA arányt állapítottak meg közvetlenül a fizikai terhelés után, valamint későbbi időpontban az edzést követően. [46] A CCON/CTOL hányados restitúció során kapott értékének az alap és maximális értékhez viszonyított jelentős emelkedése elsősorban a megnövekedett CCON termelés következménye volt. A CCON/DHEA koncentrációarány megfigyelt növekedését a terhelés maximumától a terhelés utáni pihenésig a CCON koncentrációk jelentősebb emelkedése okozta. A TEST/CTOL és a DHEA/CTOL

koncentrációarányok megfigyelt változásainak ritmusa, melyeket korábban az extrém fizikai stressz biomarkereként állapítottak meg, megerősíti a túlterhelést.

Vizsgálatunk során a hidratáltsági állapotot az edzés előtt és után nem vizsgáltuk. Az szervezet hidratáltsági állapota és a terhelés által kiváltott hemokoncentráció azonban meghatározhatja a szervezet fizikai aktivitásra adott hormonális válaszát. [108,117] A kontroll csoport, valamint az akut és elhúzódó típusú terhelésen átesett sportolói csoport elemszáma a kiértékelés összetettsége miatt összességében alacsony volt. Emiatt eredmény arra vonatkozóan vizsgálatunkból nem született, hogy az alkalmazott módszertan megfelelő-e az edzettségi állapot felmérésére. Vizsgálatunk során két fizikai terheléses protokollt, egy extrém és akut típusú, valamint egy extrém hosszú távú terhelést alkalmaztunk, így vizsgálati tervünk nem volt alkalmas arra, hogy a kapott eredményeket más típusú terhelésekre vonatkoztassuk, például erőnléti edzésre, vagy egyéb kevésbé extrém fizikai terhelésre.

Egy sportolói pálya során, illetve már a sportolói pályára való felkészüléstől kezdve fontos, hogy a sportolók egészségügyi állapotáról minél pontosabb és széleskörűbb információk álljanak rendelkezésre. A fizikai és a mentális stressz és a pihenési időszak monitorozása alapvető az OTS kialakulásának kockázatának kitett sportolók korai azonosításában. [118] Az általunk alkalmazott módszertan segíthet a sportolók endokrin homeosztázisának monitorozásában, a terhelésre adott választ jellemzésében. Az endogén szteroidok profilozása hasznosnak tűnik az élsportolói pályafutásukra készülő sportolók terhelhetőségének előzetes felmérésében. A szervezet szteroid homeosztázisának jellemzése segíthet optimalizálni fizikai terhelésüket és referenciaként szolgálhat az esetleges jövőbeni események, élettani változások terhelhetőségükre gyakorolt hatásának értékeléséhez. Az eredmények elősegíthetik az olyan biomarkerek azonosítását, amelyek alkalmasak a sportolók szteroid homeosztázisának monitorozására rendszeres fizikai terhelés alatt.

## 7. Konklúzió

Vizsgálatunk során elsőként alkalmaztunk szteroid-profilozó metodikát élsportolókon teljes kifáradásig történő fizikai és mentális terhelésre adott válaszánaak jellemzésére. A szakirodalom egy további olyan vizsgálat van amely során sportolók egyszerre 14 szteroid hormon koncentrációit vizsgálták LC-MS/MS módszerrel nyugalmi állapotban egyszeri mintavételezéssel. Ebben a tanulmányban Dikunets és mtsai. (2023) saját eredményeinket és az alkalmazott metodikát tartalmazó publikációnkat citálták. [119] Továbbá elsőként alkalmaztunk szteroid-profilozó metodikát élsportolókon 2 órás, közepes intenzitású, folyamatos terhelésre épített vita max típusú terhelést. Az alkalmazott profilozó megközelítés lehetővé tette a mellékvesekéreg és gonadális szteroidogenezis komplex jellemzését a mintavételt követően rövid időn belül, extrém fizikai és mentális terhelés hatására. A sportolók szempontjából kiemelten fontos, hogy figyelembe vegyük az extrém fizikai terhelés kiváltotta válaszokat és azoknak nem csak azonnali hatásait, hanem lehetséges hosszú távú következményeit is. A sportolók sokszor naponta többször edzenek, gyakran éveken keresztül, ami krónikus terhelésnek számít. Emiatt esetükben elengedhetetlen a folyamatos, monitorozó jellegű vizsgálatok és szűrővizsgálatok elvégzése.

## 8. A tanulmány új eredményei

1. Az általunk vizsgált mellékvesekéregben és gonádokban termelődő szteroid hormonok mennyisége az extrém akut terhelés során legalább egy terhelési fázisban szignifikáns növekedést mutatott.
2. A szteroid hormonok koncentrációjában a legjelentősebb változásokat az élsportolók extrém akut fizikai terhelésnél a restitúciós fázisban észleltük.
3. Extrém fizikai terhelés hatására a mineralokortikoid, glükokortikoid és androgén útvonalak egyidejűleg aktiválódtak. A vizsgált alanyok szteroid koncentrációinak jelentős változása összetett és intenzív fiziológiai válasznak utal. A keringő mellékvesekéreg, gonadális, és perifériális eredetű szteroidok koncentrációjának változása nem utalt a szteroidtermelő szervek szelektív aktiválására.
4. A szakirodalomban leírtakon felül sikerült egyéb (ADRN, CCON, DHTT, OHPE) szteroid hormonok koncentrációinak változását is igazolnunk az extrém fizikai terhelés hatására élsportolóknál.

## 9. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani azoknak a személyeknek, akik hozzájárultak a disszertációm elkészítéséhez. Először is szeretném megköszönni témavezetőimnek, Prof Dr. Tóth Miklósnak és Dr. Oláh Andrásnak, akik sokat segítettek nekem a témaválasztásban, valamint az átfogó kutatási terv kidolgozásában.

Köszönettel tartozom Dr. Karvaly Gellért Balázsnak, aki lehetővé tette a kutatáshoz szükséges mérések elvégzését, segített azoknak kivitelezésében, továbbá segített a munkám során végig minden lépésben, a méréseken túl az eredmények értelmezésében, statisztikai kiértékelésben, publikációk és a disszertáció elkészítésében is.

Köszönöm Prof. Dr. Vásárhelyi Barnának, aki lehetővé tette a disszertációhoz szükséges mérések elvégzését.

A lélektaktikai vizsgálatok elvégzésében kiemelten köszönöm Farkas István dandártábornok és Végh József pszichológus segítségét.

Köszönöm Kovács Krisztiánnak és Farkas Róbertnek, akik segítettek a mérések elvégzésében, Marosvári Dórának a mérésekhez szükséges minta-előkészítési folyamatokban való részvételét.

Szeretném megköszönni Prof. Dr. Ács Pongrácnak, Dr. Komka Zsolt Bélának, Dr. Stromájer-Rácz Tímeának és Ligetvári Rolandnak a disszertációm elkészüléséhez nyújtott segítségüket és támogatásukat.

Továbbá köszönöm mindazon személyeknek, akik részt vettek a terhelési protokollok kivitelezésében, mintavételben, mintakezelésben. Köszönöm a sportolóknak a vizsgálatban való részvételükkel lehetővé tették a munkám.

Az említett személyeken túl a következő intézmények és intézeteknek is köszönettel tartozom, hogy lehetőséget nyújtottak és segítettek a munkám: Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar; Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Doktori Iskola; Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Komplex Sport Teljesítménydiagnosztikai és fizioterápiás Kutatóközpont; Magyar Testnevelési és Sporttudományi Egyetem, Sport- és Egészségtudományi Intézet; Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet; Belügyminisztérium Nemzetközi Oktatási Központ.



Végül szeretném megköszönni a családomnak, akik, mint mindig, tanulmányaim során is mindenben segítettek és támogattak.

A kutatást a következő projektek támogatták: GINOP-2.3.2-15-2016-00047, Széchenyi 2020.; 20765/3/2018 FEKUTSRAT; Innovációs és Technológiai Minisztérium Tématerületi Kiválósági Program 2020 Intézményi Kiválóság Alprogramja / Nemzeti Kiválóság alprogramja finanszírozta és támogatta, a Pécsi Tudományegyetem 2. tématerületi programja (2020-4.1.1-TEP2020); Emberi Erőforrás Fejlesztési Operatív Program, EFOP-3.6.1-16-2016-00004 „Átfogó fejlesztések a Pécsi Tudományegyetemen az intelligens szakosodás megvalósítása érdekében”.

## 10. Publikációs jegyzék

### Disszertációhoz közvetlenül kapcsolódó folyóirat közlemények

Csöndör, É.; Karvaly, G.; Ligetvári, R.; Kovács, K.; Komka, Zs.; Móra, Á.; Stromájer-Rácz, T.; Oláh, A.; Tóth, M.; Ács, P. Adrenal, Gonadal and Peripherally Steroid Changes in Response to Extreme Physical Stress for Characterizing Load Capacity in Athletes. *Metabolites*. 2022, 12: 2 P: 91, 11 p.  
doi: 10.3390/metabo12020091.

Móra, Á.; Komka, Zs.; Végh, J.; Farkas, I.; Kocsisné Szilágyi, Gy.; Bosnyák, E.; Szmodis, M.; Ligetvári, R.; Csöndör, É.; Almási, G.; Oláh, A.; Kemper, H.C.G.; Tóth, M.; Ács, P. Comparison of the Cardiovascular Effects of Extreme Psychological and Physical Stress Tests in Male Soccer Players. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022, 19:2 P:715, 12p.  
doi: 10.3390/ijerph19020715

Csöndör, É.; Karvaly, G.; Ligetvári, R.; Vásárhelyi, B.; Komka, Zs.; Farkas, I.; Végh, J.; Szilágyi, Gy.; Tóth, M.V.; Tóth, M.; Stromájer-Rácz, T.; Betlehem, J.; Oláh, A.; Ács, P. Mellékvese által termelt szteroid szintek változása fizikai stressz hatására férfi sportolóknál. *Magyar Sporttudományi Szemle*. 2019, 20: 1 (78) pp. S20-S26.

### Disszertációhoz közvetlenül kapcsolódó előadások

Csöndör, É.; Ligetvári, R.; Karvaly, G.; Far, G.; Móra, Á.; Komka, Zs.; Vásárhelyi, B.; Tóth, M.; Tóth, M.V.; Stromájer-Rácz, T. et al. Circulating Steroid Changes In Response To Extreme Physical Stress In Male Athletes. *MEDICINE AND SCIENCE IN SPORTS AND EXERCISE*. 2020, 52: 5 Suppl pp. S179-S180. Paper: 938

Csöndör, É.; Karvaly, G.; Ligetvári, R.; Far, G.; Móra, Á.; Vásárhelyi, B.; Tóth, M.; Tóth, M.V.; Stromájer-Rácz, T.; Betlehem, J. et al. Adrenal steroid levels, metabolic and cardiorespiratory parameters changes in response to extreme physical stress in male handball players. 24th Annual Congress of the EUROPEAN COLLEGE OF SPORT SCIENCE - BOOK OF ABSTRACTS. Köln, Németország: European College of Sport Science. 2019, 847 p. pp. 140-141., 2 p.

Csöndör, É.; Karvaly, G.; Ligetvári, R.; Far, G.; Móra, Á.; Vásárhelyi, B.; Tóth, M.V.; Tóth, M.; Stromájer-Rácz, T.; Betlehem, J. et al. Szteroid hormonok, metabolikus és kardiorespiratorikus értékek változása fizikai stressz hatására. *Magyar Sporttudományi Szemle*. 2019, 20: 2 (79) p. 42, 1 p.

Csöndör, É.; Karvaly, G.; Ligetvári, R.; Far, G.; Vásárhelyi, B.; Tóth, M.V.; Tóth, M.; Stromájer-Rácz, T.; Betlehem, J.; Olah, A. et al. Circulating adrenal steroid levels in response to extreme physical stress in male athletes. *BMC SPORTS SCIENCE MEDICINE AND REHABILITATION*. 2019, 11: S1 pp. 31-31., 1 p.

Móra, Á.; Komka, Zs.; Szendrei, E.; Végh, J.; Farkas, I.; Szilágyi, Gy.; Bosnyák, E.; Szmodis, M.; Ligetvári, R.; Csöndör, É. et al. Differences of autonomic nervous system regulation at physical and psychological stress. Heazlewood, I T Asia-Singapore Conference on Sport Science 2019: Programme & Abstract Book Singapore, Szingapúr: East Asia Research. 2019, 62 p. pp. 20-22., 3 p.

Móra, Á.; Komka, Zs.; Szendrei, E.; Végh, J.; Farkas, I.; Szilágyi, Gy.; Bosnyák, E.; Ligetvári, R.; Csöndör, É.; Far, G. et al. Extrém fizikai és mentális stresszre adott eltérő vegetatív válasz. Magyar Sporttudományi Szemle. 2019, 20: 2 (79) pp. 66-67., 2 p.

Csőndör, É.; Karvaly, G.; Ligetvári, R.; Vásárhelyi, B.; Komka, Zs.; Farkas, I.; Végh, J.; Szilágyi, G.; Tóth, M. V.; Tóth, M. et al. Differential responses in circulating adrenal steroid levels in response to extreme physical, but not extreme mental stress in male athletes. 23rd Annual Congress of the EUROPEAN COLLEGE OF SPORT SCIENCE: 4th - 7th July 2018, Dublin – Ireland: BOOK OF ABSTRACTS. Dublin, Írország: European College of Sport Science. 2018, 868 p. p. 551

Csőndör, É.; Karvaly, G.; Ligetvári, R.; Vásárhelyi, B.; Komka, Zs.; Farkas, I.; Végh, J.; Szilágyi, Gyöngyi.; Tóth, M.V.; Tóth, M. et al. Mellékvese által termelt szteroidok változása fizikai stressz hatására férfi sportolóknál. Magyar Sporttudományi Szemle. 2018, 19: 3 (75) pp. 37-37., 1 p.

Csőndör, É.; Karvaly, G.; Ligetvári, R.; Vásárhelyi, B.; Komka, Zs.; Farkas, I.; Végh, J.; Szilágyi, Gyöngyi.; Tóth, M.V.; Tóth, M. et al. Mellékvesekéreg eredetű szteroidok változásának vizsgálata fizikai stressz hatására férfi sportolóknál. Magyar Sporttudományi Szemle. 2018, 19: 5 (77) p. 57.

### **Disszertációhoz közvetlenül nem kapcsolódó előadások**

Far, G.; Ligetvári, R.; Csöndör, É.; Móra, Á.; Tóth, M.V.; Tóth, M.; Ács, P.; Oláh, A. EXAMINATION OF PLASMA VISFATIN CONCENTRATION UPON EXTREME PHYSICAL AND MENTAL LOAD IN HUNGARIAN ATHLETES. 25th Annual Congress of the European College of Sport Science - Book of Abstracts Cologne, Németország: European College of Sport Science. 2020, pp. 499-500., 2 p.

Ligetvári, R.; Ács, P.; Far, G.; Móra, Á.; Csöndör, É.; Komka, Zs.; Szokodi, I.; Tóth, M.; Stromájer-Rácz, T.; Betlehem, J. et al. Differential Apelin Responses To Physical Stress In Elite Hungarian Athletes. MEDICINE AND SCIENCE IN SPORTS AND EXERCISE 2020, 52: 5 suppl pp. S558-S558.

Far, G.; Ligetvári, R.; Csöndör, É.; Móra, Á.; Tóth, M.V.; Tóth, M.; Ács, P.; Oláh, A. Changes in plasma visfatin concentration upon extreme physical load in hungarian athletes. 24th Annual Congress of the EUROPEAN COLLEGE OF SPORT SCIENCE - BOOK OF ABSTRACTS. Köln, Németország: European College of Sport Science. 2019, 847 p. pp. 715-715., 1 p.

Ligetvári, R.; Ács, P.; Far, G.; Farkas, I.; Végh, J.; Szilágyi, G.; Csöndör, É.; Komka, Z.; Szokodi, I.; Tóth, M.V. et al. Increased levels of plasma Endothelin-1 (ET-1) in response to acute extreme physical but not to mental stress with preserved left ventricular function in male Hungarian athletes. 24th Annual Congress of the EUROPEAN COLLEGE OF SPORT SCIENCE - BOOK OF ABSTRACTS. Köln, Németország: European College of Sport Science. 2019, 847 p. pp. 360-360., 1 p.

Ligetvári, R.; Ács, P.; Far, G.; Szilágyi, Gy.; Csöndör, É.; Komka, Zs.; Szokodi, I.; Tóth, M.V.; Tóth, M.; Stromájer-, Rácz T. et al. Különböző Apelin fragmentumok vizsgálata fizikai terhelés hatására magyar férfi kézilabdázókban. Magyar Sporttudományi Szemle. 2019, 20: 5 (82) p. 57.

Ligetvári, R.; Ács, P.; Far, G.; Farkas, I.; Végh, J.; Szilágyi, Gy.; Csöndör, É.; Komka, Zs.; Szokodi, I.; Tóth, M.V. et al. Magyar férfi kézilabdázók plazma Apelin-13 szintjének vizsgálata akut fizikai és pszichés terhelés hatására. Magyar Sporttudományi Szemle. 2019, 20: 2 (79) p. 62.

Ligetvári, R.; Ács, P.; Far, G.; Csöndör, E.; Komka, Zs.; Szokodi, I.; Tóth, M.V.; Tóth, M.; Stromájer-Rácz, T.; Betlehem, J. et al. Increased levels of serum endothelin-1 in response to acute extreme physical stress with preserved left ventricular function in male Hungarian athletes. BMC SPORTS SCIENCE MEDICINE AND REHABILITATION. 2019, 11: S1 pp. 32-32., 1 p.

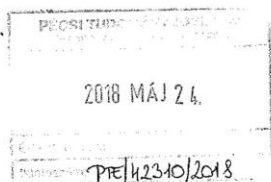
Far, G.; Ligetvári, R.; Csöndör, É.; Tóth, M.V.; Tóth, M.; Ács, P.; Betlehem, J.; Oláh, A. Sportolók plazma visfatin koncentráció változása extrém fizikai terhelés hatására. Magyar Sporttudományi Szemle. 2018, 19: 5 (77) p. 6.

Ligetvári, R.; Ács, P.; Far, G.; Farkas, I.; Végh, J.; Szilágyi, Gy.; Csöndör, É.; Komka, Zs.; Szokodi, I.; Tóth, M.V. et al. Magyar férfi kézilabdázók plazma Endothelin-1 (ET-1) szintjének változása fizikai és pszichés terhelés során. Magyar Sporttudományi Szemle. 2018, 19: 5 (77) pp. 68-69., 2 p.

Ligetvári, R.; Ács, P.; Far, G.; Farkas, I.; Végh, J.; Szilágyi, Gy.; Csöndör, É.; Komka, Zs.; Szokodi, I.; Tóth, M.V. et al. Fizikai terhelésre adott plazma endothelin-1 (ET-1) szint-emelkedés megtartott bal kamrai funkcióval magyar férfi sportolóknál. Magyar Sporttudományi Szemle. 2018, 19: 75 pp. 61-61., 1 p.

# 11. Mellékletek

## 1. melléklet: Kutatási engedély



EMBERI ERŐFORRÁSOK  
MINISZTERIUMA

ORSZÁGOS TISZTIFŐORVOSI FELADATOKÉRT FELELŐS HELYETTES ÁLLAMTITKÁRSÁG  
EGÉSZSÉGÜGYI IGAZGATÁSI FŐOSZTÁLY

Iktatószám: 15117-9/2018/EÜIG

Hiv. szám: -  
Ügyintéző: Dr. Sajtos János  
Telefon: +36 1 476 1100/2124  
Melléklet: -

Tárgy: emberen végzett orvostudományi kutatás engedélyezése

### HATÁROZAT

A „GINOP-2.3.2-15-2016-00047 Analitikai és diagnosztikai kutatási kiválóság központ az egészség és a sportteljesítmény szolgálatában” című emberen végzett orvostudományi kutatást a Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Fizioterápiás és Sporttudományi Intézet (7623 Pécs, Rét u. 4.) képviselőjében Prof. Dr. Tóth Miklós kutatásvezetőként előterjesztett kérelmére az alábbiak szerint

engedélyezem:

- kutatás azonosító: „GINOP-2.3.2-15-2016-00047 Analitikai és diagnosztikai kutatási kiválóság központ az egészség és a sportteljesítmény szolgálatában”
- a kutatás anyagi fedezetét biztosító intézmény: GINOP-2.3.2-15-2016-00047 pályázat
- a kutatásban résztvevő intézmény
  - Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar (7621 Pécs, Vörösmarty u. 4.)
  - Pécsi Tudományegyetem Természettudományi Kar (7624 Pécs, Ifjúság útja 6.)
  - Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Szentágothai János Kutatóközpont (7624 Pécs, Ifjúság útja 20.)
  - Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Orvosi Genetikai Intézet (7624 Pécs, Szigeti út 12.)
  - Debreceni Egyetem Sporttudományi Koordinációs Intézet (4032 Debrecen, Egyetem tér 1.)
  - Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ I. sz. Belgyógyászati Klinika (6720 Szeged, Korányi fasor 8-10.)
- a kutatásvezető neve: Prof. Dr. Tóth Miklós
- a kutatás várható időtartama: jelen határozat véglegessé válásától számított 2 év 11 hónap
- a kutatásba bevonni tervezett résztvevők
  - Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar: 325 fő, mindkét nem, 12-25 év között
  - Pécsi Tudományegyetem Természettudományi Kar: 500-1000 fő, mindkét nem, 10-30 év között
  - Debreceni Egyetem Sporttudományi Koordinációs Intézet: 650 fő, mindkét nem, 14-18 év között
  - Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ I. sz. Belgyógyászati Klinika: 150 fő, mindkét nem, 18-40 év között

A jelen eljárásban szakhatóságként megkeresett Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásügyi Bizottsága (1054 Budapest, Alkotmány u. 25., elnök: dr. Schaff Zsuzsa egyetemi tanár, a továbbiakban: ETT TUKEB) 25229-5/2018/EKU ügyiratszámú állásfoglalásának rendelkező részében kimondta:

Cím: 1097 Budapest Albert Flórián út 2-6. Tel: + 36 1 476 1100, Fax: + 36 1 476 6401  
e-mail: tisztifo orvos@emmi.gov.hu

*„Az országos tisztifőorvos nevében az EMMI Országos Tisztifőorvosi Feladatokért Felelős Helyettes Államtitkárság Egészségügyi Igazgatási Főosztálya (a továbbiakban: országos tisztifőorvos) a(z) Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Fizioerápiás és Sporttudományi Intézet (7623 Pécs, Rét u. 4.) képviselőjében Dr. Tóth Miklós kutatásvezető (továbbiakban: Kérelmező) által kezdeményezett „Analitikai és diagnosztikai kutatási kiválóság központ az egészség és a sportteljesítmény szolgálatában” című, beavatkozással járó kutatás engedélyezésére indult eljárásban felkérte az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásügyi Bizottságát (ETT TUKEB) szakhatósági állásfoglalás kialakítására.*

*Az ETT TUKEB a kutatás engedélyezése iránti kérelmet megvizsgálta és a következő, testületi véleményen alapuló szakhatósági állásfoglalást hozta:*

*Az engedély iránti kérelmet az ETT TUKEB szakmai és etikai szempontból megfelelőnek találta, ezért a kutatás engedélyezéséhez hozzájárul.*

*Jelen szakhatósági állásfoglalás ellen önálló fellebbezésnek nincs helye, az csak az országos tisztifőorvos eljárást befejező döntése elleni jogorvoslat keretében támadható meg.”*

Jelen határozatom véglegessé válásával elrendelem az engedélyezett kutatás hatósági nyilvántartásba vételét.

Jelen engedélyem címzettje működése során köteles a kutatási tevékenységhez szükséges személyi és tárgyi feltételeket folyamatosan biztosítani, valamint a további, a tevékenységre előírt speciális jogszabályi előírásokat betartani.

Felhívom a figyelmét, hogy az előírtak be nem tartása esetén egészségügyi bírság kiszabására van lehetőség.

Kérelmező a beadványában úgy nyilatkozott, hogy nem kereskedelmi kutatást kíván végezni, ennek megfelelően eljárási költséget nem állapítok meg.

Jelen határozattal szemben jogszabálysértésre hivatkozással közigazgatási per indítható a közlést követő naptól számított 30 napon belül a Fővárosi Közigazgatási és Munkaügyi Bírósághoz címzett, de Hivatalomhoz benyújtott keresetlevéllel. A közigazgatási per illetéke 30.000,- Ft, amely vonatkozásában a feleket jövedelmi és vagyoni viszonyaikra tekintet nélkül illetékfeljegyzési jog illeti meg.

## INDOKOLÁS

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma Országos Tisztifőorvosi Feladatokért Felelős Helyettes Államtitkársághoz (a továbbiakban: EMMI OTFHÁT) 2018. március 21-én érkezett beadványában Prof. Dr. Tóth Miklós a Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Fizioerápiás és Sporttudományi Intézet (7623 Pécs, Rét u. 4.) képviselőjében „GINOP-2.3.2-15 - 2016-00047 Analitikai és diagnosztikai kutatási kiválóság központ az egészség és a sportteljesítmény szolgálatában” című emberen végzett orvostudományi kutatás engedélyezését kérelmezte az EMMI OTFHÁT-tól, amely alapján 2018. március 22. napján közigazgatási hatósági eljárás indult.

A kérelmet megvizsgáltam és megállapítottam, hogy az hiányos, érdemben nem bírálható el. Kérelmezőt hiánypótlásra szólítottam fel 2018. április 13-én kelt 15117-3/2018/EÜIG ikt. számú végzésben, melyet a Kérelmező 2018. április 25-én teljesített.

A tervezett kutatás rövid leírása:

*„Projektünk célja egy európai színvonalú, sport- és extrém igénybevétel analízisen alapuló, a fizikai teljesítmény növelésének lehetőségét kutató kiválósági központ létrehozása. A műhely munkájának alapja egy olyan tudásbank létrehozása, amely nemzedékek számára lehetővé teszi az egészséges teljesítményfokozás követését és megvalósítását. Ennek érdekében laboratóriumi körülmények között és pályatesztek során elvégzett teljesítménydiagnosztikai mérések eredményeit, valamint a sportteljesítményhez kapcsolódó edzés hatására változó fiziológiai és biomechanikai paramétereket nagy pontossággal és megbízhatóan, meghatározott időszakonként kívánjuk rögzíteni. A projekt során biztosítjuk az elvárt minőségű biológiai mintát (pl. vér, vizelet és nyál). A minták feldolgozásából nyert proteomikai és metabolomikai információk és a sportolók teljesítménye közötti kapcsolatokat nagy pontosságú mérések elemzésével határozzuk meg. A genetikai, epigenetikai információk és az edzés módszerek adatainak összehangolásával lehetőség nyílik a teljesítményfokozására, a tudományos metaanalízisek és felmérő vizsgálatok segítségével sportág- és sportoló-specifikus módszerek kidolgozására. Kutatásaink három fókuszpont körül koncentrálnak:*

1) Sportolók teljesítményének multifaktoriális non-invazív diagnosztizálása új mérési megközelítésre alapozott multifaktoriális teljesítménydiagnosztikai protokoll kifejlesztése, amely alkalmas iskolások, amatőr és professzionális sportolók fizikális és mentális vizsgálatára a „Virtual reality” (VR), „Augmented reality” (AR), „Eye tracking” (ET), Thermokamera (ThC), 3D szkennelés (3D Sc) eszközök alkalmazásával. A cél a tömeggyártott csúcstechnológia (VR, AR, 3D Sc) felhasználásával olcsó, sportegészségügyi centrumokon kívül is alkalmazható, általános antropometriai és sportág-specifikus sportegészségügyi-központú vizsgálatok elvégzése. A szkenneléssel előállított adatok alapján, megfelelő algoritmusok segítségével objektív elemzés adható a csontozat és vázizom felépítéséről, állapotáról és eltéréseiről.

2) Finomanalitikai kutatások: Kutatásaink célja et- és nem élsportolók teljesítőképességének diagnosztikája, apró eltérések kiszűrése, illetve kardiovaszkuláris változások és sportadaptáció vizsgálata kontrollált edzés hatására. Ennek keretében egy, a sportoló terhelhetőségét egyértelműen meghatározó általános protokollt kívánunk kidolgozni. Másodlagos célunk a sportoló sport-adaptációjának meghatározása, vagyis a sporttevékenység által leginkább igénybe vett szervek (szív, tüdő, izomzat, ízületek, pszichés státusz) alkalmazkodásának számszerű meghatározása és változásainak longitudinális követése. A finomanalitikai mérések közvetlen célja a biológiai mintákban (vér, nyál, vizelet, stb.) detektálható ismert és ismeretlen stressz-es más biomarkerek azonosítása és mennyiségi meghatározása, ezzel együtt a már meglévő műszeres analitikai eszközpark továbbfejlesztése. A finomanalitikai vizsgálatokat a terhelés-életlani vizsgálatokkal párhuzamosan kívánjuk elvégezni. A terhelés alatt fülcimpából, vagy ujjbegyből vett kevert kapilláris vérből határozzuk meg a laktát koncentrációt. A tömegspektrométeres analízis nem csak vénás, hanem - ahol ezt a mérés elve megengedi - szűrőpapíron beszárított kevert kapilláris vérből is kifejlesztésre kerül. Így a 18 év alatti sportolók is nagy számban vizsgálhatók, esetükben ugyanis a vénás vérminta vétel nehézségekre ütközik.

3) Teljesítménynövelés, valamint a szervi és szöveti regeneráció lehetőségeinek vizsgálata molekuláris biológiai mechanizmusok feltárásával. Alap kutatásainkat az újonnan kifejlesztett kísérletes edzéstervek végrehajtása során a sportolók edzettség és teljesítményszintjének állandó biomechanikai, fiziológiai és pszichés monitorozásával párhuzamosan tervezzük megvalósítani. Minimális vér, vizelet, ill. nyálminták levételével a molekuláris paraméterek meghatározása (mRNA expressziós profil, miRNA expressziós profil, szekretált peptidok analízise) a Szentágotthai János Kutatóközpontban történik majd. A kapott eredményeket a Functionális Genomikai Kutatócsoport bevonásával kívánjuk elemezni. Kutatási eredményeink várhatóan az alábbi területeken kerülhetnek hasznosításra: sportolók (fegyveres testületi tagok) teljesítményének folyamatos monitorozása, illetve optimalizálása, a teljesítményfokozás finomhangolása, részben tömeggyártott csúcstechnológia felhasználásával (3D teljes testszkenner), részben minimális mintamennyiségekből közvetlenül az edzés során és helyszínén alkalmazható mini-tesztekkel; a kardiológiai betegek párhuzamos szűrésével a patológiás versus sportolói szívizom-hipertrophia vizsgálata, megelőzési módszertanának kidolgozása, mindehhez fiatalkori szűrési stratégia kifejlesztése; kutatási eredményeink felhasználása hozzájárulhat a magyar sport, illetve parasport minél eredményesebb szerepléséhez a világversenyeken, illetve a reménybeli hazai olimpián; eredményeink új, eddig meg nem ismert celluláris és szervi regenerációt segítő molekuláris mechanizmusok megértéséhez és felfedezéséhez vezethetnek; kutatási projektünk számos új hazai és külföldi kollaboráció kialakítására ad lehetőséget, elősegítve ezzel fiatal kutatók foglalkoztatását és nemzetközi színvonalú képzését a kontinensek között.”

- kutatás tervezett időtartama: 2 év 11 hónap
- Témavezető neve: Prof. Dr. Tóth Miklós
- Támogató/szponzor neve, címe: GINOP-2.3.2-15-2016-00047 pályázat
- kutatóhelyek felsorolása:
  - Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar (7621 Pécs, Vörösmarty u. 4.)
  - Pécsi Tudományegyetem Természettudományi Kar (7624 Pécs, Ifjúság útja 6.)
  - Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Szentágotthai János Kutatóközpont (7624 Pécs, Ifjúság útja 20.)
  - Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Orvosi Genetikai Intézet (7624 Pécs, Szigeti út 12.)
  - Debreceni Egyetem Sporttudományi Koordinációs Intézet (4032 Debrecen, Egyetem tér 1.)
  - Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ I. sz. Belgyógyászati Klinika (6720 Szeged, Korányi fasor 8-10.)

A kérelemről és a kutatási tervről megállapítottam, hogy annak tartalma megfelel az emberen végzett orvostudományi kutatások, az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálata, valamint az emberen történő alkalmazásra szolgáló, klinikai vizsgálatra szánt orvostechnikai eszközök klinikai vizsgálata engedélyezési eljárásának szabályairól szóló 235/2009. (X.20.) Korm. rendelet (továbbiakban: Kormányrendelet) 3/A. § (1) és (3) bekezdésében foglaltaknak, továbbá a beadvány tartalmazza a Kormányrendelet 3/A. § (2) bekezdése szerinti mellékleteket.

*Az ETT TUKEB szakhatósági eljárása és állásfoglalása elsősorban az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény (továbbiakban: Eütv.) 158.§ (3) bekezdésén, az Eütv. 159 § (6) bekezdés a) pontján, az 531/2017. (XII. 29.) Korm. rendelet 1. melléklet 2. pontjában foglalt „Egészségügyi ügyek” táblázat B: 10. mezője rendelkezésein, a 235/2009. (X. 20.) Korm. rend. 7. §, valamint az általános közgazgatási rendtartásról szóló 2016. évi CL. törvény (továbbiakban: Ákr.) 55. § (1)-(2) bekezdésein, az Ákr. 81. § (1) és (4) bekezdésein alapul.  
Az ETT TUKEB hatáskörét és illetékességét az 531/2017. (XII. 29.) Korm. rendelet 1. § (1) bekezdése, az 531/2017. (XII. 29.) Korm. rendelet 1. melléklet 2. pontjában foglalt "Egészségügyi ügyek" táblázat D:10. mezője rendelkezése, valamint a 235/2009. (X. 20.) Korm. rendelet 2. § e) pontja állapította meg.  
A fellebbezésre az Ákr. 55. § (4) bekezdése vonatkozik."*

A benyújtott kérelem, és a csatolt dokumentumok, valamint az ETT TUKEB szakhatósági állásfoglalása és Hivatalom rendelkezésére álló iratok és adatbázis alapján megállapítottam, hogy

- a kutatást végző a személyi és tárgyi feltételeknek megfelel,
- kérelmező rendelkezik a kutatáshoz szükséges, az Eütv. 164. § (2) bekezdése szerinti felelősségbiztosítási szerződéssel,
- a kutatásban résztvevők személyes adatainak kezelése, valamint az azok megismerésére jogosultak köre megfelel a kutatás követelményeinek,
- a tervezett kutatás az Eütv.-ben meghatározott feltételeknek megfelel.

Fentiekre tekintettel a kérelmező beadványában meghatározott emberen végzett orvostudományi kutatást a Kormányrendelet 3. § (1) bekezdésben alapján a rendelkező részben foglaltak szerint engedélyeztem, egyúttal rendelkezve a kutatás hatósági nyilvántartásba vételéről.

Tekintettel arra, hogy jelen eljárás a fentiekben részletezettek szerint díjmentes, egyéb eljárási költség pedig nem merült fel, az eljárási költség viselésére vonatkozó döntést mellőztem.

Engedélyes figyelmeztetést az alábbiakra hívom fel:

- A Kormányrendelet 9. § (3) bekezdése értelmében a kérelmező köteles jelen határozatról értesíteni az illetékes intézményi etikai bizottságot (továbbiakban: IKEB), a kutatást vezető intézmény vezetőjét és a kutatásvezetőt.
- A Kormányrendelet 11. § (1) bekezdése alapján a kutatási engedély véglegessé válását követően a kérelmező a kutatási tervet módosíthatja, ezt a kérelmező köteles bejelenteni Hivatalomnak.
- A Kormányrendelet 11. § (2) bekezdése értelmében a kutatási terv lényeges módosítása esetén a kérelmezőnek az engedély módosítását kell kérelmeznie az engedélyezőnél. A kutatási terv lényeges módosításának minősül különösen, ha
  - a) a módosítás hatással lehet a kutatásban résztvevők biztonságára,
  - b) a módosítás megváltoztathatja a kutatás elvégzését alátámasztó tudományos dokumentumok értelmezését,
  - c) a módosítás a kutatók részére készített ismertetőt érinti,
  - d) az addigi kutatási eredmények az írásos tájékoztató módosítását teszik szükségessé,
  - e) a kutatásba új kutatási helyszín kerül bevonásra, vagy
  - f) a kutatás vezetőjének személye változik.
- A Kormányrendelet 14. § (1) bekezdése szerint: Ha a kérelmező kívánja a kutatást annak befejezése előtt felfüggeszteni vagy megszüntetni, erről az indokok felsorolásával legkésőbb a felfüggesztéssel vagy megszüntetéssel egyidejűleg értesíti az engedélyezőt, az etikai bizottságot, a szakértőt, és több központban végzett kutatás esetén valamennyi érintett magyarországi kutatóhelyet.
- A Kormányrendelet 14. § (2) bekezdése értelmében a kutató a kutatást köteles haladéktalanul felfüggeszteni és a kutatásvezetőt értesíteni, ha azt tapasztalja, hogy a kutatás folytatása a résztvevő alanyok életét vagy egészségét sérti vagy veszélyezteti. A kutatásvezető erről értesíti a kérelmezőt és az engedélyezőt annak érdekében, hogy szükség esetén az engedélyező a 13. § (1)-(2) bekezdésében foglaltak alapján járjon el.
- Az EüM rendelet 20. §-a alapján a kutatás vezetője, jelentési kötelezettsége keretében a kutatás megkezdésétől kezdve minden második év végén, valamint a kutatás befejezését követő 15 napon belül köteles jelentést küldeni Hivatalomnak, az ETT TUKEB-nek és a kutatást végző intézményben működő IKEB-nek. A jelentésben be kell számolni a kutatás tapasztalatairól, a ténylegesen bevont betegek számáról, valamint külön-külön az előfordult nem kívánatos eseményekről, és a súlyos nem kívánatos eseményekről. A kutatás akkor tekinthető befejezettnek, ha minden beteg – kutatási terv szerinti – utolsó észlelése megtörtént.
- A fenti bejelentési, adatszolgáltatási kötelezettségek elmulasztása esetén az egészségügyi hatósági és igazgatási tevékenységről szóló 1991. évi XI. törvény (a továbbiakban: Ehi.) 13/A § (1a) bekezdése alapján egészségügyi bírság kiszabásának van helye.



Az Ehi. 13/A § (1b) bekezdése értelmében továbbá egészségügyi bírság kiszabásának van helye akkor is, ha jelen engedély előírásait engedélyes nem tartja be.

Az egészségügyi bírság összege az Ehi. 13/A § (5) bekezdése szerint harmincezer forinttól ötmillió forintig terjedhet.

Jelen határozatomat az Eütv. 159. § (6) bekezdésében, a Kormányrendelet 3. § (1) bekezdésében, a fővárosi és megyei kormányhivatal, valamint a járási (fővárosi kerületi) hivatal népegészségügyi feladatai ellátásáról, továbbá az egészségügyi államigazgatási szerv kijelöléséről szóló 385/2016. (XII. 2.) Korm. rendelet (továbbiakban: KR.) 8. § (1) bekezdés bc) pontjában meghatározott hatáskörömben eljárva adtam ki.

Illetékességemet a KR. 13. § (3) bekezdése határozza meg.

A határozat annak közzétételével egyidejűleg az Ákr. 82. § (1) bekezdésének rendelkezése alapján végleges.

Határozatom ellen a fellebbezés lehetőségét az Ákr. 116. § (1)-(2) bekezdése zárja ki. A határozattal szembeni közigazgatási per indításának az Ákr. 114. § (1) bekezdése alapján van helye. A Fővárosi Közigazgatási és Munkaügyi Bíróság hatáskörét és illetékességét a közigazgatási perrendtartásról szóló 2017. évi I. törvény (Kp.) 12. § (1) bekezdése és az Eütv. 158. § (5) bekezdése határozza meg. A keresetlevél benyújtásának helyéről és idejéről a Kp. 39. § (1) bekezdése szerint adtam tájékoztatást.

Az illeték mértékét az illetékekről szóló 1990. évi XCIII. törvény (továbbiakban: Itv.) 45/A. § (1) bekezdése határozza meg. Az illetékfeljegyzési jogról az Itv. 62. § (1) bekezdés h) pontja rendelkezik.

Budapest, 2018. május 14.

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma Szervezeti és Működési Szabályzatáról szóló 33/2014. (IX. 16.) EMMI utasítás alapján az országos tisztifőorvos nevében eljárva:



**Kapják:**

1. Prof. Dr. Tóth Miklós, Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Fizioterápiás és Sporttudományi Intézet, 7623 Pécs, Rét u. 4. [tothmikl1@hotmail.com](mailto:tothmikl1@hotmail.com) (TV)
2. Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság, levelezési cím: 1051 Budapest, Széchenyi István tér 7-8. (TV)
3. Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő, 1139 Budapest, Váci út 73/A. (TV)
4. Irattár

## 2. melléklet: Vizsgálati tájékoztató

### VIZSGÁLATI TÁJÉKOZTATÓ

Tisztelt Uram!

A tudomány fejlődésével a betegségek vizsgálatában és kezelésében egyre újabb molekulák szerepének vizsgálata válik szükségessé. A kutatásaink nagymértékben elősegíthetik a stressz egészséges és különböző kórállapotokban a keringésre gyakorolt hatásaival kapcsolatos ismereteink bővülését. Eredményeink közelebb vihetnek a sportolói stressz feldolgozás sajátosságainak megismeréséhez, továbbá nagy szerepet tölthet be a sportolói rosszindulatú, akár végzetes ritmuszavarokra, sportolói hirtelen szívhalálra való hajlam felismerésében.

Az eddig még e téren ismeretlen szerepű molekulák működésének pontosabb megismerése tudományos vizsgálatok által lehetséges. Az ebben való közreműködésre kérjük fel Önt.

**A vizsgálat címe: „A pszichés illetve a fizikális stressz szerepének vizsgálata sportolóknál”**

Vizsgálatunk két helyszínen zajlik egymást követő különböző napokon.

Az **első vizsgálat** során az ergometriai laborban (futószalaggal / kerékpárral) fizikai megterhelésnek tesszük ki, és az élettani paraméterek (pulzus szám, vérnyomás, vér oxigén telítettsége, EKG) mellett speciális, a stressz kialakulásában és a keringés szabályozásában részt vevő molekulák szintjét mérjük az Ön vérében (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Cortisol, Angiotenzin-II, Endothelin-1, Oxytocin, tesztoszteron, ACTH, ADP, IL-6, IL-10, teljes oxidatív kapacitás, Hsp70 ill. Hsp 60). A vizsgálat során több alkalommal (terhelés előtt illetve terhelés után 0, 30, 60 és 120 perccel) veszünk kb. 18 ml vért Öntől. A vérvételhez vénaszúrásra van szükség hagyományos egyszer használatos vérvételi tűvel. A vérvételi időpontokkal megegyezően fülcimpából kapillárisvércsepp-mintát is veszünk szűrőpapírra. A levett mintákon biokémiai, laboratóriumi méréseket végzünk. A vizsgálatok alacsony kockázatúak (szövődmény lehetőségek: a bőr helyi irritációja, vénagyulladás, kis mértékű vérzés, véraláfutás).

A második vizsgálati napon egy speciális Lélektaktikai házban a valóságot jól mintázó virtuális valóságban hajtatunk végre nem mindennapi, de bármikor előfordulható szituációs feladatokat. Ennek során fokozott pszichés stressz keletkezik a szervezetben, mely közben a fizikális terhelés során is mért élettani mutatókat monitorozzuk.

A vizsgálatok során több alkalommal (terhelés előtt nyugalomban, terhelés után a megnyugvási szakaszban) hagyományos módszerrel 12 elvezetési EKG felvételeket készítünk. Ez a vizsgálat beavatkozással vagy fájdalommal illetve szövődménnyel nem jár.

A számos betegen tervezett vizsgálat reméljük, közelebb visz a stressz hatásának pontosabb megismeréséhez, így hatékonyabb tréningmódszer alakítható ki. A kutatás eredményei által az egészség megőrzésében, a sérülések elkerülésében is jobb lehetőségekhez jut a sportoló és az edzője egyaránt. Az általunk tervezett kutatás eredménye egészségesebb, hatékonyabb versenyző lesz.

Kérjük ezért Önt, járuljon ahhoz hozzá, hogy az Önből eltávolított vérmintákon kizárólag tudományos (nem kereskedelmi célú!) vizsgálatokat végezhesünk. Így ez az Ön érdekeit semmiben nem sérti, azaz semmiféle beavatkozást nem igényel, a feldolgozás névtelenül történik, viszont elősegítheti az orvostudomány fejlődését.

Köszönettel az együttműködésért,

Prof. Dr. Tóth Miklós  
tanszékvezető

Dr. Komka Zsolt  
laborvezető

### 3. melléklet: belegeyző nyilatkozat extrém fizikai terheléshez

#### 1. Vizsgálati belegeyző nyilatkozat – SE-TSK

**A vizsgálat címe:** „A pszichés illetve a fizikális stressz szerepének vizsgálata sportolóknál”

A vizsgálat azonosító száma: \_\_\_\_\_

Alulírott (nyomtatott betűkkel): \_\_\_\_\_

anyja neve: \_\_\_\_\_

születési hely: \_\_\_\_\_

TAJ szám: \_\_\_\_\_

lakcím: \_\_\_\_\_

Önként vállalkozom a Semmelweis Egyetem Testnevelési és Sporttudományi Karának Egészségtudományi és Sportorvosi Tanszékén (1123 Budapest, Alkotás u. 44.) folytatott vizsgálatban való részvételre. A szóbeli tájékoztatás során módomban állt kérdéseket feltenni. Elolvastam az Írásos vizsgálati tájékoztatót (mellékelve), és megértettem azt. A vizsgálatokkal kapcsolatban felmerült kérdéseimre kielégítő választ kaptam. Tudomásul veszem, hogy a vizsgálat adatai anonim (név nélkül) módon tudományos feldolgozásra bocsátják. Tájékoztattak továbbá arról is, hogy a vizsgálat során a további részvételem bármikor megtagadhatom, ezt akár szóban is közölhetem, és ebből a későbbiekben semmilyen hátrányom nem származik. Az Írásos beteg-tájékoztató egy példányát átvettem.

Budapest, 201\_\_ . \_\_\_\_\_ hó \_\_\_\_\_ nap

\_\_\_\_\_  
A vizsgált személy aláírása

Alulírott (nyomtatott betűkkel): \_\_\_\_\_

beosztás: \_\_\_\_\_

munkakör: \_\_\_\_\_

munkahely: \_\_\_\_\_

ismertetem a tervezett klinikai vizsgálat célját, lényegét, valamint részletesen elmagyaráztam, hogy milyen beavatkozásokra kerül sor.

Budapest, 201\_\_ . \_\_\_\_\_ hó \_\_\_\_\_ nap

\_\_\_\_\_  
A tájékoztatást adó személy aláírása

4. melléklet: belegező nyilatkozat extrém mentális terheléshez

## 2. Vizsgálati belegező nyilatkozat – BM NOK

**A vizsgálat címe:** „A pszichés, illetve a fizikális stressz szerepének vizsgálata sportolóknál”

A vizsgálat azonosító száma: \_\_\_\_\_

Alulírott (nyomatott betűkkel): \_\_\_\_\_

anyja neve: \_\_\_\_\_

születési hely: \_\_\_\_\_

TAJ szám: \_\_\_\_\_

lakcím: \_\_\_\_\_

Önként vállalkozom a Belügyminisztérium, Nemzetközi Oktatási Központ Lélektaktikai Házában (1126 Bp., Böszörményi út 21.) folytatott vizsgálatban való részvételre. A szóbeli tájékoztatás során módomban állt kérdéseket feltenni. Elolvastam az Írásos vizsgálati tájékoztatót (mellékelve), és megértettem azt. A vizsgálatokkal kapcsolatban felmerült kérdéseimre kielégítő választ kaptam. Tudomásul veszem, hogy a vizsgálat adatai anonim (név nélkül) módon tudományos feldolgozásra bocsátják. Tájékoztattak továbbá arról is, hogy a vizsgálat során a további részvételemet bármikor megtagadhatom, ezt akár szóban is közölhetem, és ebből a későbbiekben semmilyen hátrányom nem származik. Az Írásos beteg-tájékoztató egy példányát átvettem.

Budapest, 201 . \_\_\_\_\_ hó \_\_\_\_ nap

\_\_\_\_\_  
A vizsgált személy aláírása

Alulírott (nyomatott betűkkel): \_\_\_\_\_

beosztás: \_\_\_\_\_

munkakör: \_\_\_\_\_

munkahely: \_\_\_\_\_

ismertetem a tervezett klinikai vizsgálat célját, lényegét, valamint részletesen elmagyaráztam, hogy milyen beavatkozásokra kerül sor.

Budapest, 201\_\_ . \_\_\_\_\_ hó \_\_\_\_ nap

\_\_\_\_\_  
A tájékoztatást adó személy aláírása

## 12. Irodalomjegyzék

---

<sup>1</sup> Dunlavey, C.J. Introduction to the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Healthy and Dysregulated Stress Responses, Developmental Stress and Neurodegeneration. *J. Undergrad. Neurosci. Educ.* 2018, 16, 59–60.

<sup>2</sup> Meeusen, R.; Duclos, M.; Foster, C.; Fry, A.; Gleeson, M.; Nieman, D.; Raglin, J.; Rietjens, G.; Steinacker, J.; Urhausen, A.; ECSS; ACSM. Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc.* 2013, 45(1):186-205.

<sup>3</sup> Kreher, J.B.; Schwartz, J.B. Overtraining Syndrome-A Practical Guide. *Sports Health* 2012, 4, 128–138.

<sup>4</sup> Brooks, K.A.; Carte, J.G. Overtraining, Exercise, and Adrenal Insufficiency. *J. Nov. Physiother.* 2013, 3(125): 11717.

<sup>5</sup> de Graaf-Roelfsema, E.; Keizer H.A.; van Breda, E.; Wijnberg, I.D.; van der Kolk, J.H. Hormonal responses to acute exercise, training and overtraining a review with emphasis on the horse. *Veterinary Quarterly.* 2007, 29(3): 82-101.

<sup>6</sup> Carter, J.G.; Potter, A.W.; Brooks, K.A. Overtraining Syndrome: Causes, Consequences, And Method For Prevention. *J Sport Human Perf.* 2014, 2(1):1-14.

<sup>7</sup> Cadejian, F.A.; da Silva, P.H.L.; Abrao, T.C.P.; Kater, C.E. Diagnosis of Overtraining Syndrome: Results of the Endocrine and Metabolic Responses on Overtraining Syndrome Study: EROS-DIAGNOSIS. *Journal of Sport Medicine.* 2020, Article ID 3937819.

<sup>8</sup> Mellon, S.H. Steroids, Overview. *Encycl. Neurol. Sci.* 2014, 4, 309–311.

<sup>9</sup> Burtis, C.A.; Ashwood, E.R.; Bruns, D.E. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics 4th (Fourth) Edition.* Saunders. 2005. Demers, L.M.-Chapter51, The Adrenal Cortex. 2003-2044.

<sup>10</sup> Xing, Y.; Lerario, A.M.; Rainey, W.; Hammer, G.D. Development of Adrenal Cortex Zonation. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2015, 44: 243-274.

<sup>11</sup> Rutherford-Markwick, K.; Starck, C.; Dulson, D.K.; Ali, A. Salivary diagnostic markers in males and females during rest and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* 2017, 14:27 ,1-8.

<sup>12</sup> Carré, J.M.; Putnam, S.K.; McCormick, C.M. Testosterone responses to competition predict future aggressive behavior at a cost to reward in men. *Psychoneuroendocrinology.* 2009, 34: 561–570.

<sup>13</sup> Mastorakos, G.; Pavlatou, M.; Diamanti-Kandarakis, E.; Chrousos, G.P. Exercise and the Stress System. *Hormones.* 2005, 4(2):73-89.

<sup>14</sup> Feldman, K.; Likó, I.; Nagy, Zs.; Szappanos, Á.; Grolmusz, V.K.; Tóth, M.; Rácz, K.; Patócs, A. A 11-β-hidroxi-szteroid-dehidrogenáz enzim jelentősége klinikai kórképekben. *Orvosi Hetilap.* 2013, 154, 8, 283-293.

- 
- <sup>15</sup> Sherbet, D.P.; Auchus, R.J. Peripheral Testosterone Metabolism. *Contemporary Endocrinology: The Leydig Cell in Health and Disease*. Edited by: A. H. Payne and M. P. Hardy. 2007, Humana Press Inc., Totowa, NJ, 181-182.
- <sup>16</sup> Nakamura Y.; Yamazaki, Y.; Konosu-Fukaya, S.; Ise, K.; Satoh, F.; Sasano, H. Aldosterone biosynthesis in the human adrenal cortex and disorders. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2015, 153:57-62.
- <sup>17</sup> Fuller, P.J.; Young, M.J. Mechanisms of Mineralocorticoid Action. *Hypertension*. 2005, 46:1227-1235
- <sup>18</sup> Gaddam, K.K.; Pimenta, E.; Husain, S.; Calhoun, D.A. Aldosterone and Cardiovascular Disease. *Curr. Probl. Cardiol*. 2009, 34, 51-84.
- <sup>19</sup> Giacchetti, G.; Ronconi, V.; Turchi, F.; Agostinelli, L.; Mantero, F.; Rilli, S.; Boscaro, M. Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: An observational study. *J. Hypertens*. 2007, 25:177-186.
- <sup>20</sup> Hattangady, N.; Olala, L.; Bollag, W.B.; Rainey, W.E. Acute and Chronic Regulation of Aldosterone Production. *Mol. Cell Endocrinol*. 2012, 24, 151-162.
- <sup>21</sup> Briet, M.; Schiffrin, E.L. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nature Reviews. Nephrology*. 2010, 6: 261-273.
- <sup>22</sup> Stephens, M.A. C.; Wand, G. Stress and the HPA Axis. Role of Glucocorticoids in Alcohol Dependence. *Alcohol Res*. 2012, 34(4):468-83.
- <sup>23</sup> Walker, J.J.; Spiga, F.; Gupta, R.; Zhao, Z.; Lightman, S.L.; Terry, J.R. Rapid intra-adrenal feedback regulation of glucocorticoid synthesis. *J R Soc Interface*. 2015, 12(102):20140875.
- <sup>24</sup> Papanicolaou, D.A.; Mullen, M.; Kyrou, I.; Nieman, L.K. Nighttime Salivary Cortisol: A Useful Test for the Diagnosis of Cushing's Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002, 87, 4515-4521.
- <sup>25</sup> Kamin, H.S.; Kertes, D.A. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Hormones and Behavior*. 2017, 89: 69-85.
- <sup>26</sup> Cozma, S.; Dima-Cozma, L.C.; Ghiciuc, C. M.; Pasquali, V.; Saponaro, A.; Patacchioli, F.R. Salivary cortisol and  $\alpha$ -amylase: subclinical indicators of stress as cardiometabolic risk. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2017, 50(2): 1-8.
- <sup>27</sup> Chistiakov, D.A.; Myasoedova, V.A.; Melnichenko, A.A.; Grechko, A.V., Orekhov, A.N. Role of androgens in cardiovascular pathology. *Vascular Health and Risk Management*. 2018, 14: 283-290.
- <sup>28</sup> Penning, T.M. New Frontiers in Androgen Biosynthesis and Metabolism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010, 17(3): 233-239.
- <sup>29</sup> Labrie, F.; Luu-The, Van.; Martel, C.; Chernomoretz, A.; Calvo, E.; Morissette, J.; Labrie, C. Dehydroepiandrosterone (DHEA) is an anabolic steroid like dihydrotestosterone (DHT), the most potent natural androgen, and tetrahydrogestrinone (THG). *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 2006, 100, 52-58.

- 
- <sup>30</sup> Shores, M.M.; Biggs, M.L.; Arnold, A.M.; Smith, N.L.; Longstreth, W.T.; Kizer, J.R.; Hirsch, C.H.; Cappola, A.R.; Matsumoto, A.M. Testosterone, Dihydrotestosterone, and Incident Cardiovascular Disease and Mortality in the Cardiovascular Health Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014, 99, 2061–2068.
- <sup>31</sup> Kelly, D.M.; Jones, T.H. Testosterone: A vascular hormone in health and disease. *J. Endocrinol.* 2013, 217, R47–R71.
- <sup>32</sup> Turcu, A.F.; Auchus, R.J. Adrenal Steroidogenesis and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin. N. Am.* 2015, 44, 275–296.
- <sup>33</sup> Angoorani, H.; Haratian, Z.; Halabchi, F. Congenital Adrenal Hyperplasia in an Elite Female Soccer Player; What Sports Medicine Clinicians Should Know about This? *Asian J. Sports Med.* 2012, 3:3, 209-213.
- <sup>34</sup> Sato, K.; Iemitsu, M.; Katayama, K.; Ishida, K.; Kana, Y.; Saito, M. Responses of sex steroid hormones to different intensities of exercise in endurance athletes. *Exp. Physiol.* 2016, 101, 168–175.
- <sup>35</sup> Freitas, C.B.; Aoki, M.S.; Franciscan, C.A.; Arruda, A.F.S.; Carling, C.; Moreira, A. Psychophysiological Responses to Overloading and Tapering Phases in Elite Young Soccer Players *Pediatr. Exerc. Sci.* 2014, 26, 195–202.
- <sup>36</sup> Tremblay, M.S.; Copeland, J.L.; Van Helder, W. Effect of training status and exercise mode on endogenous steroid hormones in men. *J. Appl. Physiol.* 2004, 96, 531–539.
- <sup>37</sup> Tremblay, M.S.; Copeland, J.L.; Van Helder, W. Influence of exercise duration on post-exercise steroid hormone responses in trained male. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2005, 94, 505–513.
- <sup>38</sup> Di Luigi, L.; Baldari, C.; Gallotta, M.C.; Perroni, F.; Romanelli, F.; Lenzi, A.; Guidetti, L. Salivary Steroids at Rest and After a Training Load in Young Male Athletes: Relationship with Chronological Age and Pubertal Development. *Int J. Sports Med.* 2006, 7, 709–717.
- <sup>39</sup> Bellet, S.; Roman, L.; Barham, F. Effect of physical exercise on adrenocortical excretion. *Metabolism.* 1969, 18(6):484-7.
- <sup>40</sup> Suay, F.; Salvador, A.; González-Bono, E.; Sanchís, C.; Martínez, M.; Martínez-Sanchis, S.; Simón, V.M.; Montoro, J.B. Effects of competition and its outcome on serum testosterone, cortisol and prolactin. *Psychoneuroendocrinology.* 1999, 24, 551–56.
- <sup>41</sup> Cevada, T.; Vasques, P.E.; Moraes, H.; Deslandes, A. Salivary Cortisol Levels in Athletes and Nonathletes: A Systematic Review. *Horm. Metab. Res.* 2014, 46, 20.
- <sup>42</sup> Budde H.; Machado, S.; Riberio, P.; Wegner, M. The cortisol response to exercise in young adults. *Front. Behav. Neurosci.* 2014, 8:262.
- <sup>43</sup> Budde H.; Windisch, C.; Kudielka, B.M.; Voelcker-Rehage, C. Saliva cortisol in school children after acute physical exercise. *Neuroscience Letters.* 2010, 483:16-19.
- <sup>44</sup> Cadore, E.L.; Lhullier, F.L.R.; Brentano, M.A.; Da Silva, E.M.; Ambrosini, M.B.; Spinelli, R.; Silva, R.F.; Kruehl, L.F.M. Hormonal Responses to Resistance Exercise in Long-Term Trained and Untrained Middle-Aged Men. *J. Strength Cond. Res.* 2008, 2, 1617–1624.

- 
- <sup>45</sup> Minetto, M.A.; Lanfranco, F.; Baldi, M.; Termine, A.; Kuipers, H.; Ghigo, E.; Rainoldi, A. Corticotroph axis sensitivity after exercise: Comparison between elite athletes and sedentary subjects. *J. Endocrinol Investig.* 2007, 30, 215–223.
- <sup>46</sup> Heaney, J.L.J.; Carroll, D.; Phillips, A.C. DHEA, DHEA-S and cortisol responses to acute exercise in older adults in relation to exercise training status and sex. *Age* 2013, 35, 395–405.
- <sup>47</sup> Casto, K.V.; Edwards, D.A. Testosterone, cortisol, and human competition. *Horm Behav.* 2016, 82, 21–37.
- <sup>48</sup> Collomp K., Buisson C., Lasne F., Collomp, R. DHEA, physical exercise and doping. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2015, 145: 206-212.
- <sup>49</sup> Keizer, H.; Janssen, G. M.; Menheere, P.; Kranenburg, G. Changes in Basal Plasma Testosterone, Cortisol, and Dehydroepiandrosterone Sulfate in Previously Untrained Males and Females Preparing for a Marathon, *International Journal of Sports Medicine.* 1989, 3S:139-145.
- <sup>50</sup> Unestahl L.E.; Johansson, B. Elite Sport and Biological Age. Influence of Extensive or Regular Low to Moderate Exercise on Plasma DHEA-S and Cortisol in Ice-Hockey Players. *Psychology.* 2013, 4,7, 613-618.
- <sup>51</sup> Nguyen, T.V. Developmental effects of androgens in the human brain. *Journal of Neuroendocrinology.* 2017, doi: 10.1111/jne.12486.
- <sup>52</sup> Hare, B.D.; Beierle, J.A; Toufexis, D.J.; Hammack, S.E.; Falls, W.A. Exercise-Associated Changes in the Corticosterone Response to Acute Restraint Stress: Evidence for Increased Adrenal Sensitivity and Reduced Corticosterone Response Duration, *Neuropsychopharmacology.* 2014, 39: 1262-1269.
- <sup>53</sup> Halson, S.L.; Jeukendrup, A.E. Does overtraining exist? An analysis of overreaching and overtraining research. *Sports Med.* 2004, 34(14):967-81.
- <sup>54</sup> De Luccia, T.P.B. Use of the Testosterone/Cortisol Ratio Variable in Sports. *Open Sports Sci.* 2016, 9, 104–113.
- <sup>55</sup> Antalupa, K.; Aoki, M.S.; Moreira, A. Salivary steroids hormones, well-being, and physical performance during an intensification training period followed by a tapering period in youth rhythmic gymnasts. *Physiology & Behavior.* 2017, 179, 1–8.
- <sup>56</sup> Honour, J.W. Diagnosis of Diseases of Steroid Hormone Production, Metabolism and Action. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009, 1(5): 209–226.
- <sup>57</sup> Duskova, M.; Kolatorova, L.; Simkova, M.; Sramkova, M.; Malikova, M.; Horackova, L.; Vitku, J.; Starka, L. Steroid Diagnostics of 21st Century in the Light of Their New Roles and Analytical Tools. *Physiol. Res.* 2020, 69: S2:193-203.
- <sup>58</sup> Hahner, S.; Ross, R.J.; Arl, W.; Bancos, I.; Burger-Stritt, S.; Torpy, D.J.; Husebye, E.S.; Quinkler, M. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2021, 11;7(1):19.



- 
- <sup>59</sup> WADA. Athlete Biological Passport Operating Guidelines—Version 7.1; World Antidoping Agency: Montreal, Quebec, Canada, 2019.
- <sup>60</sup> WADA. Anti-Doping Code—International Standard- Prohibited List 2021; World Antidoping Agency, Montreal, Quebec, Canada, 2021.
- <sup>61</sup> National Institute on Drug Abuse. Anabolic Steroids DrugFacts. DrugFacts. 2018.
- <sup>62</sup> Wroble, R.R.; Gray, M.; Rodrigo, J.A. Anabolic Steroids and Pre-Adolescent Athletes: Prevalence, Knowledge, and Attitudes. *The Sport Journal*. 2002.
- <sup>63</sup> Yesalis, C.E.; Bahrke, M.S. Doping among adolescent athletes. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000, 14,1, 25-35.
- <sup>64</sup> Calatayud, V.A.; Gras, T.S.; Serrano, J.A.; Dols, S.T. The Epidemiology Of Anabolic-Androgenic Steroids Use Among Secondary Studets (Valencia-Spain). *Health and Addictions*. 2019, 19(2), 1–7.
- <sup>65</sup> Geyer, H.; Schäner W.; Thevis, M. Anabolic agents: recent strategies for their detection and protection from inadvertent doping. *Br J Sports Med*. 2014, 48:820–826.
- <sup>66</sup> Pope, H.G.; Kanayama, G.; Athey, A.; Ryan, E.; Hudson, J.I.; Baggish, A. The Lifetime Prevalence of Anabolic-Androgenic Steroid Use and Dependence in Americans: Current Best Estimates. *Am J Addict*. 2014, 23(4): 371–377.
- <sup>67</sup> Mottram, D. Drug testing in sport. *Aspetar Sports Med. J*. 2013, 2, 276–281.
- <sup>68</sup> Wudy, S.A.; Hartmann, M.F. Gas chromatography-mass spectrometry profiling of steroids in times of molecular biology. *Horm Metab Res*. 2004, 36(6):415-22.
- <sup>69</sup> Darwish, I.A. Immunoassay Methods and their Applications in Pharmaceutical Analysis: Basic Methodology and Recent Advances. *Int J Biomed Sci*. 2006, 2(3): 217–235.
- <sup>70</sup> Taylor, A.E.; Keevil, B.; Huhtaniemi, I. Mass spectrometry and immunoassay: how to measure steroid hormones today and tomorrow. *European Journal of Endocrinology*. 2015, 173, D1–D12.
- <sup>71</sup> Li, P.; Bartlett, M.G. A review of sample preparation methods for quantitation of small-molecule analytes in brain tissue by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *Analytical Methods*. 2014, 16, 6139-6590.
- <sup>72</sup> Zhang, Y.; Cao, H.; Jiang, H. Supported liquid extraction versus liquid–liquid extraction for sample preparation in LC–MS/MS-based bioanalysis. 2013, 5, 3, 285-288.
- <sup>73</sup> Li, W.; Zhang J.; Tse, F.L.S. Handbook of LC-MS Bioanalysis: Best Practices, Experimental Protocols, and Regulations. *LC-MS Bioanalysis Of Steroids*. John Wiley & Sons, Inc. 2013, 573-591.
- <sup>74</sup> Olesti, E.; Boccard, J.; Visconti, G.; González-Ruiz, V.; Rudaz, S. From a single steroid to the steroidome: Trends and analytical challenges. 2021, 206, 105797.
- <sup>75</sup> Rauh, M. Steroid measurement with LC-MS/MS in pediatric endocrinology. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2009, 301 (1-2), 272.

- 
- <sup>76</sup> Rossi, C.; Cicalini, I.; Verrocchio, S.; Di Dalmazi, G.; Federici, L.; Bucci, I. The Potential of Steroid Profiling by Mass Spectrometry in the Management of Adrenocortical Carcinoma. *Biomedicines*. 2020, 8, 314.
- <sup>77</sup> Fanelli, F.; Di Dalmazi, G. Serum steroid profiling by mass spectrometry in adrenocortical tumors: diagnostic implications. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019, 26:160–165.
- <sup>78</sup> Eisenhofer, G.; Durán, C.; Chavakis, T.; Cannistraci, C.V. Steroid metabolomics: machine learning and multidimensional diagnostics for adrenal cortical tumors, hyperplasias, and related disorders. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2019, 8:40–49.
- <sup>79</sup> Andrieu, T.; du Toit, T.; Vogt, B.; Mueller, M.D.; Groessl, M. Parallel targeted and non-targeted quantitative analysis of steroids in human serum and peritoneal fluid by liquid chromatography high-resolution mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2022, 414:7461–7472.
- <sup>80</sup> Berke, K.; Constantinescu, G.; Masjkur, J.; Kimpel, O.; Dischinger, U.; Peitzsch, M.; Kwapiszewska, A.; Dobrowolski, P.; Nölting, S.; Reincke, M.; Beuschlein, F.; Bornstein, S.R.; Prejbisz, A.; Lenders, J.W.M.; Fassnacht, M.; Eisenhofer, G. Plasma Steroid Profiling in Patients With Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022, 17;107(3):1181-1192.
- <sup>81</sup> Hirtz, R.; Libuda, L.; Hinney, A.; Föcker, M.; Bühlmeier, J.; Holterhus, P.M.; Kulle, A.; Kiewert, C.; Hauffa, B.P.; Hebebrand, J.; Grasemann, C. The adrenal steroid profile in adolescent depression: a valuable bio-readout? *Transl Psychiatry*. 2022; 12: 255.
- <sup>82</sup> Schiffer, L.; Shaheen, F.; Gilligan, L.C.; Storbeck, K.H.; Hawley, J.; Keevil, B.G.; Arlt, W.; Taylor, A.E. Multi-steroid profiling by uPLC-MS/MS with post-column infusion of ammonium fluoride. *Journal of Chromatography B*. 2022, 1209, 123413.
- <sup>83</sup> Ueland, G.A.; Dahl, S.R.; Methlie, P.; Hessen, S.; Husebye, E.S.; Thorsby, P.M. Adrenal steroid profiling as a diagnostic tool to differentiate polycystic ovary syndrome from nonclassic congenital adrenal hyperplasia: pinpointing easy screening possibilities and normal cutoff levels using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Reproductive Endocrinology*. 2022, 118, 2.
- <sup>84</sup> Eisenhofer, G.; Durán, C.; Cannistraci, C.V.; Peitzsch, M.; Williams, T.A.; Riester, A.; Burrello, J.; Buffolo, F.; Prejbisz, A.; Beuschlein, F.; Januszewicz, A.; Mulatero, P.; Lenders, J.W.M.; Reincke, M. Use of Steroid Profiling Combined With Machine Learning for Identification and Subtype Classification in Primary Aldosteronism. *JAMA Network Open*. 2020, 3(9): e2016209.
- <sup>85</sup> Turcu, A.F.; Wannachalee, T.; Tsodikov, A.; Nanba, A.T.; Ren, J.; Shields, J.J.; O’Day, P.J.; Giacherio, D.; Rainey, W.E.; Auchus, R.J. Comprehensive Analysis of Steroid Biomarkers for Guiding Primary Aldosteronism Subtyping. *Hypertension*. 2020, 75(1):183-192.
- <sup>86</sup> Yuan, T.F.; Le, J.; Wang, S.T.; Li, Y. An LC/MS/MS method for analyzing the steroid metabolome with high accuracy and from small serum samples. *Journal of Lipid Research*. 2020, 61, 580-586.

- 
- <sup>87</sup> Chatzitomaris, A.; Eisenhofer, G.; Williams, T.A.; Worms, O.; Nicolas, V.; Reincke, M.; Klein, H.H. Steroid Profiling as an Additional Tool to Confirm One-Sided Hormone Overproduction in Primary Aldosteronism: A Case Report. *Front. Endocrinol.* 2019, 10, 597.
- <sup>88</sup> Eisenhofer, G.; Peitzsch, M.; Kaden, D.; Langton, K.; Pamporaki, C.; Masjkur, J.; Tsatsaronis, G.; Mangelis, A.; Williams, T.A.; Reincke, M.; Lenders, J.W.M.; Bornsteinb, S.R. Reference intervals for plasma concentrations of adrenal steroids measured by LC-MS/MS: Impact of gender, age, oral contraceptives, body mass index and blood pressure status. *Clin Chim Acta.* 2017, 470: 115–124.
- <sup>89</sup> Handelsman, D.J.; Teede, H.J.; Desai, R.; Norman, R.J.; Moran, L.J. Performance of mass spectrometry steroid profiling for diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction.* 2017, 32, 2, 418–422.
- <sup>90</sup> Boelen, A.; Ruiter, A.F.C.; Claahsen-van der Grinten, H.L.; Endert, E.; Ackermans, M.T. Determination of a steroid profile in heel prick blood using LC–MS/MS. *Bioanalysis.* 2016, 8(5):375-84.
- <sup>91</sup> Di Dalmazi, G.; Fanelli, F.; Mezzullo, M.; Casadio, E.; Rinaldi, E.; Garelli, S.; Giampalma, E.; Mosconi, C.; Golfieri, R.; Vicennati, V.; Pagotto, U.; Pasquali, R. Steroid Profiling by LC-MS/MS in Nonsecreting and Subclinical Cortisol-Secreting Adrenocortical Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015, 100, 9, 3529–3538.
- <sup>92</sup> Noppe, G.; de Rijke, Y.B.; Dorst, K.; van den Akker, E.L.T.; van Rossum, E.F.C. LC-MS/MS-based method for long-term steroid profiling in human scalp hair. *Clinical Endocrinology.* 2015, (2):162-6.
- <sup>93</sup> Peitzsch, M.; Dekkers T.; Haase, M.; Sweep, F.C.G.J; Quack I.; Antoch, G.; Siegert, G.; Lenders, J.W.M.; Deinum, J.; Willenberg, H.S.; Eisenhofer, G. An LC–MS/MS method for steroid profiling during adrenal venous sampling for investigation of primary aldosteronism. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2015, 75-84.
- <sup>94</sup> Haller, J.; Raczkevy-Deak, G.; Gyimesine, K.P.; Szakmary, A.; Farkas, I.; Vegh, J. Cardiac autonomic functions and the emergence of violence in a highly realistic model of social conflict in humans. *Front Behav Neurosci.* 2014, 8: 364.
- <sup>95</sup> Karvaly, G.; Kovács, K.; Mészáros, K.; Kocsis, I.; Patócs, A.; Vásárhelyi, B. The comprehensive characterization of adrenocortical steroidogenesis using two-dimensional ultra-performance liquid chromatography –electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2018, 153, 274–283.
- <sup>96</sup> Poole, D.C.; Jones, A.M. Measurement of the maximum oxygen uptake  $\dot{V}O_{2max}$ :  $\dot{V}O_{2peak}$  is no longer acceptable. *J. Appl. Physiol.* 2017, 122, 997–1002.
- <sup>97</sup> Xia, J.; Wishart, D. *Metabolomic Data Processing & Statistical Analysis. The Fifth International Conference of Metabolomic Society. Presentation on Metabolomics Conference 2009*
- <sup>98</sup> Evans, R.H. An Analysis of Criterion Variable Reliability in Conjoint Analysis. *Percept. Mot. Skills.* 1996, 82, 988–990.
- <sup>99</sup> Bartalucci, A.; Ferrucci, M.; Fulceri, F.; Lazzeri, G.; Lenzi, P.; Toti, L.; Serpiello, F.R.; La Torre, A.; Gesi, M. High-intensity exercise training produces morphological and biochemical changes in adrenal gland of mice. *Histol Histopathol.* 2012, 27: 753-769.

- 
- <sup>100</sup> Giudice, J.; Taylor, J.M. Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Curr Opin Pharmacol.* 2017, 34: 49–55.
- <sup>101</sup> Bay, M.L.; Pedersen, B.K. Muscle-Organ Crosstalk: Focus on Immunometabolism. *Front Physiol.* 2020, 11: 567881.
- <sup>102</sup> Wei, X.; Zhang, J.; Peng, W.; Xu, H.; Wei, Z.; Pang, L.; Liu, J.; Wang, T. Interleukin-6 increases adrenal androgen release by regulating the expression of steroidogenic proteins in NCI-H295R cells. *J Cell Physiol.* 2020, 235:9432–9444.
- <sup>103</sup> Judd, A.M.; Call, G.B.; Barney, M.; McIlmoil, C.J.; Balls, A.G.; Adams, A.; Oliveira, G.K. Possible function of IL-6 and TNF as intraadrenal factors in the regulation of adrenal steroid secretion. *Ann N Y Acad Sci.* 2000, 917:628-37.
- <sup>104</sup> Maninger, N.; Wolkowitz, O.M.; Reus, V.I.; Epel, E.S.; Mellon, S.H. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2009, 30: 65-91.
- <sup>105</sup> Rimmel, U.; Seiler, R.; Marti, B.; Wirtz, P.H.; Ehlert, U.; Heinrichs, M. The level of physical activity affects adrenal and cardiovascular reactivity to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34, 190–198.
- <sup>106</sup> Smith, A.A.; Toone, R.; Peacock, O.; Drawer, S.; Stokes, K.A.; Cook, C.J. Dihydrotestosterone is elevated following sprint exercise in healthy young men. *J. Appl. Physiol.* 2013, 114, 1435–1440.
- <sup>107</sup> Farkas, I.; Végh, J.; Ivaskevics, K.; Szabó, E.M.; Haller, J.: The effects of expected and unexpected stress on inappropriate aggression in simulated police interventions. *Heliyon.* 2023, 9, e17871.
- <sup>108</sup> Komka Zs.; Szilágyi, B.; Molnár, D.; Sipos, B.; Tóth, M.; Elek, J.; Szász, M. High-Resolution Dynamics of Hemodilution After Exercise-Related Hemoconcentration. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2022, 1;17(4):576-585.
- <sup>109</sup> Kushnir, M.M.; Blamires, T.; Rockwood, A.L.; Roberts, W.L.; Yue, B.; Erdogan, E.; Bunker, A.M.; Meikle, A.W. Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Assay for Androstenedione, Dehydroepiandrosterone, and Testosterone with Pediatric and Adult Reference Intervals. *Clinical Chemistry.* 2010, 56:7, 1138–1147.
- <sup>110</sup> McHale, T.S. Chee, W.C.; Chan, K.C.; Zava, D.T.; Gray P.B. Coalitional Physical Competition: Acute Salivary Steroid Hormone Responses among Juvenile Male Soccer Players in Hong Kong. *Hum Nat.* 2018, 29(3):245-267.
- <sup>111</sup> Dahmani, H.; Louati, K.; Hajri, A.; Bahri, S.; Safta, F. Development of an extraction method for anabolic androgenic steroids in dietary supplements and analysis by gas chromatography-mass spectrometry: application for doping-control. *Steroids.* 2018, 138: 134-160.
- <sup>112</sup> Tsai, C.L.; Wang, C.H.; Pan, C.Y.; Chen, F.C.; Huang, T.H.; Chou, F.Y. Executive function and endocrinological responses to acute resistance exercise. *Front. Behav. Neurosci.* 2014, 1, 262.

- 
- <sup>113</sup> Cardaci, T.D.; Machek, S.B.; Wilburn, D.T.; Heileson, J.L.; Willoughby, D.S. High-Load Resistance Exercise Augments Androgen Receptor–DNA Binding and Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling without Increases in Serum/Muscle Androgens or Androgen Receptor Content. *Nutrients* 2020, 12, 3829.
- <sup>114</sup> Newman, A.E.M.; Soma K.K. Corticosterone and dehydroepiandrosterone in songbird plasma and brain: effects of season and acute stress. *European Journal of Neuroscience*. 2009, 29:9. 1905–1914.
- <sup>115</sup> McCarthy, J.L.; Waterman, M.R. Co-induction of 17 $\alpha$ -hydroxylase and c-17,20-lyase activities in primary cultures of bovine adrenocortical cells in response to ACTH treatment. *J. Steroid Biochem.* 1988, 29, 307–312.
- <sup>116</sup> Simard, J.; Ricketts, M.L.; Gingras, S.; Soucy, P.; Feltus, F.A.; Melner, M.H. Molecular biology of the 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase gene family. *Endocr. Rev.* 2005, 26, 525–582.
- <sup>117</sup> Judelson, D.A.; Maresh, C.M.; Yamamoto, L.M.; Farrell, M.J.; Armstrong, L.E.; Kraemer, W.J.; Volek, J.S.; Spiering, B.A.; Casa, D.J.; Anderson, J.M. Effect of hydration state on resistance exercise-induced endocrine markers of anabolism, catabolism, and metabolism. *J. Appl. Physiol.* 2008, 105: 816–824.
- <sup>118</sup> Corcoran, G.; Bird, S.P. Monitoring overtraining in athletes: A brief review and practical applications for strength and conditioning coaches. *Journal of Australian Strength & Conditioning*. 2012, 20(2) 45-57.
- <sup>119</sup> Dikunets, M.A.; Dudko, G.A.; Virus, E.D.: Development and Validation of Sensitive, Fast and Simple LC-MS/MS Method to Investigate the Association between Adrenocortical Steroidogenesis and the High Intensity Exercise in Elite Athletes. *Metabolites*. 2023, 13, 825.

7. sz. melléklet

**DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT  
EREDETISÉGÉRŐL**

Alulírott

név: Csöndör Éva

születési név: Csöndör Éva

anyja neve: Zsigrai Erzsébet

születési hely, idő: Nagyatád, 1991.05.22.

Az extrém fizikális és mentális terhelés, valamint az endogén szteroid bioszintézis összefüggései professzionális sportolóknál című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Doktori Iskola 7. Program (PR-7: Sport és Egészségtudomány), S-26 (A kardiorespiratórikus rendszer szabályozása megnövekedett fizikális és pszichés terhelés alatt) Programjához/témacsoportjához

Témavezető(k) neve: Dr. Oláh András, Prof. Dr. Tóth Miklós

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet

- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljeseek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy hamisított adatokat nem használtam.

Dátum: 2023. 09. 18......

  
.....  
doktorjelölt aláírása

  
.....  
témavezető aláírása

  
.....  
társtémavezető aláírása