

A bélfal és a bél mikroflórájának bélszakasz-specifikus molekuláris változásai streptozotocin-indukált diabéteszes patkányokban

A diabétesz egy tartósan magas vércukorszinttel jellemezhető anyagcsere-betegség, melyben igen magas a különböző keringési betegségek kialakulásának kockázata. Az érrendszeri szövődmények fő oka az, hogy a magas vércukorszint miatt fokozódik a káros szabadgyökök termelődése, ugyanakkor csökken az ellenük való védelem hatékonysága.

A diabéteszes betegeknek gyakoriak a bélmotilitási zavarok miatt kialakuló emésztőszervi panaszok, de ezek oka nem ismert. Kutatócsoportunk egy kísérletesen indukált diabéteszes állatmodellben vizsgálja a bélperisztaltika szabályozásában meghatározó szerepet játszó nitrerg neuronokat (nitrogén-monoxidot jelátvivőként használó idegsejtek). Eredményeink szerint a bélszatorna különböző szakaszaiban levő nitrerg neuronok diabétesz hatására különböző mértékben sérülnek, sőt, a vércukorszint szabályozásához használt inzulinra is eltérően válaszolnak. Ez arra utal, hogy magában a bélfalban lehetnek olyan molekuláris különbségek, melyek biztosítják, vagy épp megakadályozzák a neuronok egészséges működését. Ezért tervezett vizsgálataink elsődleges célja, hogy részletesen tanulmányozzuk a különböző bélszakaszokban levő nitrerg neuronok közvetlen környezetét. Vizsgáljuk a neuronok közelében futó erek áteresztőképességét és a diabéteszt kísérő gyulladással járó folyamatokat szabályozó molekulákat, a bélfal saját antioxidáns enzimeinek mennyiségét és működését, valamint azt, hogy az egyes bélszakaszokban élő baktériumok és anyagcseretermékeik hogyan befolyásolják az adott bélszakasz oxigénnel vagy épp oxigén szabadgyökökkel való ellátottságát.

A kísérleteinkhez felhasználni kívánt állatok számának csökkentéséhez a szakirodalomból jól ismert és alaposan karakterizált állatmodellt (streptozotocin indukció) választottunk, így elkerülhetjük a modell ellenőrzése céljából a felesleges állatfelhasználást. A megfelelő kísérleti modell kiválasztása mellett, a kísérlet átgondolt tervezésével és a kísérleti állatok egészségi állapotának ellenőrzésével biztosítjuk a kísérleti csoportokon belül az állatok elvesztésének minimalizálását a kísérlet 10 hetes időtartama alatt. A kísérleteket felnőtt hím Wistar patkányokon végezzük (30 patkány/kísérletsorozat, összesen 150 patkány), a szükséges kísérleti állatszámot erre megfelelő számítógépes program alapján kalkuláltuk. A tervezett vizsgálatokhoz megadott mintaelemszám szükséges és elegendő a megbízható, statisztikailag is megalapozott következtetésekhez. A finomítás elvét a kutatók és gondozók megfelelő képzésével, a beavatkozások során a kísérleti állatok mindenkor optimális érzéstelenítésének alkalmazásával, illetve a kísérlet gondos kivitelezésével, a végpontok körültekintő és pontos betartásával valósítjuk meg. A modell és a vizsgálandó kórélettani, morfológiai, metagenomikai problémákör komplexitása miatt a helyettesítés elvének érvényesítésére jelenleg nem látunk lehetőséget.

A kísérletek során a diabétesz indukálása, majd a kísérlet időtartama alatt végzett rendszeres vércukor-kontroll és inzulin-kezelések alkalmanként enyhe tüsszúrásnyi fájdalmat jelentenek csak az állatoknak, mely nem igényel fájdalomcsillapítást. A patkányoknak okozott diszkomfort (pl. éber állapotban mozgáskorlátozás) a heti vércukorszint ellenőrzések alkalmával csekély. A krónikus kísérlet 10 hetes időtartama elegendő az általunk vizsgálni kívánt diabéteszes szövettani és molekuláris változások kialakulásához, azonban ezek az elváltozások még nem járnak a diabéteszes állatok számára fájdalommal, az állatok általános állapotának romlása pedig az alkalmazott alacsony streptozotocin-dózis hatására enyhe, ezért nem igényel fájdalomcsillapítást. Mindamellert az állatok általános állapotát folyamatosan, rendszeresen ellenőrizzük, és nem várt súlyosbodó állapotromlás esetén a kísérletet azonnal termináljuk.

Úgy gondoljuk, hogy tervezett vizsgálataink jelentősége ellensúlyozza a csekély ártalmakat, kísérleti eredményeink pedig magyarázatot adnak a bélfal diabéteszt kísérő regionális változásainak okaira, s így tudományos alapot szolgáltathatnak új diagnosztikai és terápiás utak kidolgozásához.