

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**A DIABÉTESZHEZ KAPCSOLÓDÓ EMÉSZTŐRENDSZERI
ZAVAROK HÁTTERÉBEN ÁLLÓ MORFOLÓGIAI ÉS
MOLEKULÁRIS VÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA
STREPTOZOTOCIN-INDUKÁLT DIABÉTESZES PATKÁNYOK
MYENTERICUS GANGLIONJAIBAN ÉS AZOK
MIKROKÖRNYEZETÉBEN**

MEZEI DIÁNA

Témavezető:

SÓTINÉ DR. BAGYÁNSZKI MÁRIA

habilitált egyetemi docens

**BIOLÓGIA DOKTORI ISKOLA
SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
TERMÉSZETTUDOMÁNYI ÉS INFORMATIKAI KAR
ÉLETTANI, SZERVEZETTANI ÉS IDEGTUDOMÁNYI TANSZÉK**



SZEGED

2021

RÖVIDÍTÉSEK MAGYARÁZATA

BM	bazális membrán
ANOVA	egyfaktoros varianciaanalízis (analysis of variance)
ECM	extracelluláris mátrix
ENS	enterális idegrendszer (enteric nervous system)
5-HT-IR	szerootonin (5-hidroxi-triptamin)-immunreaktív
MMP	mátrix metalloproteináz
MMP9	mátrix metalloproteináz 9
SD	szórás (standard deviation)
SEM	szórás (standard error of mean)
STZ	streptozotocin
TIMP	metalloproteináz szöveti inhibitor (tissue inhibitor of metalloproteinase)
TIMP1	metalloproteináz szöveti inhibitor 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1)

BEVEZETÉS

Az emésztőrendszer működésének szabályozását egy komplex idegi hálózat, az enterális idegrendszer (ENS) végzi. Az entericus neuronok és gliasejtek ganglionált plexusokat hoznak létre az emésztőcsatornában. A myentericus plexus a bélfal külső hosszanti és belső körkörös izomrétege között helyezkedik el, fő feladata a bél motoros funkcióinak a szabályozása. Mivel a ganglionok nem vaszkularizáltak, így a vér- és tápanyagellátásukban fontos szerepet játszanak a közelükben futó kapillárisok.

Napjainkban a diabétesz egy igen gyakori népbetegségnek számít, mely minden korosztályt érint. A betegség legfontosabb jellemzője a megemelkedett vércukorszint, azaz a hyperglykaemia, melynek tartós fennállása révén olyan szövődmények alakulnak ki, melyek szinte minden szervet, szervrendszert érintenek. A diabétesz során kialakuló neuropátiában a nitrerg myentericus neuronok, melyek a perisztaltikus reflex leszálló gátlását szabályozzák, különösen érintettek.

Kutatócsoportunk korábban bizonyította, hogy streptozotocin (STZ)-indukált diabéteszes patkányokban a myentericus nitrerg neuronok, valamint az enterális ganglionok ellátásában fontos mesenterialis kapillárisok a bélcsatorna egyes szakaszaiban különböző mértékben sérülnek, és az azonnali inzulinkezelésre is eltérően reagálnak. Diabéteszes állatokban leírtuk a kapillárisok permeabilitásának szabályozásában meghatározó endotheliális bazális membrán (BM) megvastagodását és az endothelsejtek közötti szoros kapcsolatok sérülését is.

Az ereket körülvevő BM megvastagodásában az extracelluláris mátrix (ECM) komponensek fokozott szintézise és/vagy csökkent degradációja is szerepet játszhat. Az ECM molekulák lebontásában a mátrix metalloproteináz (MMP)-ok játszanak szerepet. A cinket tartalmazó proteázok közül a mátrix metalloproteináz 9 (MMP9) a legnagyobb és legkomplexebb enzim. A szakirodalomban számos adatot találunk, melyek összefüggésbe hozzák a MMP9 expressziójának megváltozását a különböző diabéteszhez kapcsolódó kóros elváltozásokkal, azt azonban eddig még nem vizsgálták, hogy hogyan változik az enzim kifejeződése diabétesz hatására a bélcsatorna különböző szakaszaiban. A metalloproteináz szöveti inhibitor (TIMP; tissue inhibitor of metalloproteinase)-ok kulcsfontosságúak a MMP-ok optimális proteolitikus aktivitásának meghatározásában. A TIMP-ok közül a TIMP1 képes leghatékonyabban gátolni a legtöbb MMP-t. A TIMP-ok direkt módon képesek korlátozni a MMP-függő mátrix proteolízist vagy indirekt módon megkönnyítik az ECM felhalmozódást.

Feltételezésünk szerint a bélfalban olyan régió-specifikus molekuláris különbségek vannak, amelyek döntően hozzájárulnak az entericus neuronok és mikrokoznyezetük diabétesssel összefüggő bélszakasz-specifikus sérüléséhez. Ezért munkánk során kísérletesen indukált krónikus diabéteszes patkányok különböző bélszakaszaiban tanulmányoztuk a diabétesz és az azonnali inzulinkezelés hatását a myentericus ganglionokat körülvevő BM vastagságára, valamint a MMP9 és a TIMP1 molekulák expressziójára.

A diabéteszes páciensek több mint 75%-ánál jelentkeznek különböző gasztrointesztinális problémák, melyek háttérében többnyire a bél motilitásának megváltozása áll. A motilitási rendellenességek kialakulásában az entericus neuronok bizonyos szubpopulációinak diszfunkciója játszik meghatározó szerepet. Irodalmi adatok szerint a szerotonin-immunreaktív (5-HT-IR) myentericus neuronok alacsony számuk ellenére jelentős szereppel bírnak a gasztrointesztinális motilitás szabályozásában. Arról azonban keveset tudunk, hogy hogyan változik a 5-HT-IR myentericus neuronok száma hyperglykaemiás állapotban vagy inzulinnal kezelt cukorbetegségben, így munkánk második részében az entericus neuronoknak ezt a kisebb, de feltételezésünk szerint annál fontosabb szubpopulációját vizsgáltuk.

CÉLKITŰZÉSEK

A doktori értekezésem alapját képező kísérletes munka során STZ-indukált krónikus diabéteszes patkánymodellt használtunk.

- I. Munkánk első részében célul tűztük ki a diabéteszes patkányok különböző bélszakaszaiban a myentericus ganglionokat körülvevő BM elektronmikroszkópos morfológiai vizsgálatát, valamint a MMP9 és a TIMP1 expressziójának különböző módszerekkel történő vizsgálatát a myentericus ganglionokban, a ganglionok közelében futó kapillárisok endotheliumában és a bélfal simaizmában. Ezen vizsgálatok során az alábbi kérdésekre kerestük a választ:
 - Változik-e a myentericus ganglionokat körülvevő BM vastagsága a diabéteszes állatokban?
 - Milyen hatással van a krónikus hyperglykaemia a MMP9 és a TIMP1 molekulák expressziójára a különböző bélszakaszok myentericus ganglionjaiban, a ganglionok közelében futó kapillárisok endotheliumában és a simaizomsejteken?
 - Hogyan változik a MMP9/TIMP1 arány a különböző bélszakaszokból származó myentericus ganglionokban a különböző kísérleti csoportokban?
 - Hogyan változik a mmp9 és a timp1 mRNS expressziója a különböző bélszakaszokból és csoportokból készített szöveti homogenizátumokban?
 - Az azonnali inzulinkezelés megakadályozza-e a diabétesz hatására bekövetkező változásokat?

- II. Munkánk második részében a 5-HT-IR myentericus neuronok vizsgálatát tűztük ki célul a bélsatorna különböző szakaszaiban. A kvantitatív fluoreszcens immunhisztokémiai vizsgálatok során a következő kérdésekre kerestük a választ:
 - Változik-e a 5-HT-IR myentericus neuronok összneuronszámhoz viszonyított aránya hyperglykaemia hatására a patkányok különböző bélszakaszaiban? Ha igen, ez a változás mutat-e bélszakasz-specifitást?
 - Változik-e a 5-HT-IR myentericus neuronok gangliononkénti száma krónikus hyperglykaemia hatására a kísérleti állatok különböző bélszakaszaiban?
 - Az azonnali inzulinkezelés hatással van-e a 5-HT-IR myentericus neuronok arányára diabéteszes patkányok bélsatornájában?

ANYAGOK ÉS VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A kísérleti állatok tartása és felhasználása az Európai Unió étikai előírásoknak (2010/63/EU), valamint a magyar törvényi szabályozásnak (XXVIII/1998, 243/1998) és a Kormány rendeletének (40/2013. II. 14.) megfelelően, a Szegedi Tudományegyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottságának hozzájárulásával, a Megyei Élelmiszerlánc-Biztonsági és Állategészségügyi Igazgatóság engedélyével (XX/1487/2014 és XX/1636/2019) történt.

Kísérleteinkhez fiatal felnőtt, hím Wistar patkányokat (CrI:WI BR; Toxi-Coop Zrt.) használtunk. Az állatokat random módon kontroll, STZ-indukált diabéteszes és inzulinnal kezelt diabéteszes csoportra osztottuk. A hyperglykaemiát egyszeri STZ injekcióval indukáltuk (60 mg/ttkg, i.p.). Az inzulinnal kezelt diabéteszes állatok az inzulint subcutan injekció formájában naponta két dózisban (délelőtt és délután) kapták. Tíz héttel a hyperglykaemia kiváltása után az állatokat feláldoztuk, majd különböző bélszakaszokból szövetmintákat vettünk, melyeket fluoreszcens mikroszkópos, kvantitatív elektronmikroszkópos és molekuláris biológiai vizsgálatokhoz készítettünk elő.

I. Munkánk első részében a myentericus ganglionokat körülvevő BM vastagságát, valamint a MMP9 és a TIMP1 molekulák expresszióját vizsgáltuk patkányok duodenumából és ileumából származó szövetmintákon a következő módszerekkel:

- Transzmissziós elektronmikroszkópos morfológia
BM vastagságának vizsgálata
- Fluoreszcens immunhisztokémia
MMP9 és TIMP1 fehérjék jelenlétének vizsgálata
- Kvantitatív posztembedding immunhisztokémia
MMP9 és TIMP1 denzitásának meghatározása
- Kvantitatív valós idejű polimeráz láncreakció
mmp9 és timp1 mRNS expressziójának vizsgálata

II. A szerotonerg myentericus neuronok kvantitatív vizsgálatát kettősjelöléses fluoreszcens immunhisztokémiai festéssel végeztük duodenumból, ileumból és colonból származó wholemount preparátumokon. Az összneuronszám meghatározásához HuC/HuD pánneuronális markert használtunk. Munkánk során meghatároztuk a kontroll, a diabéteszes és az inzulinkezelt diabéteszes patkányok különböző bélszakaszaiban:

- a 5-HT-IR myentericus neuronok összneuronszámhoz viszonyított arányát és gangliononkénti számát,
- a 5-HT-IR neuronokat tartalmazó ganglionok arányát.

Adataink elemzését a GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software) szoftver segítségével végeztük. A statisztikai elemzés során Kruskal-Wallis tesztet és Dunn-féle többszörös összehasonlítást, valamint egyfaktoros varianciaanalízist (ANOVA; analysis of variance) és Newman-Keuls tesztet végeztünk. A kapott eredményeket átlag \pm szórás (SEM; standard error of mean), valamint átlag \pm szórás (SD; standard deviation) formában tüntettük fel. A szignifikancia szintjét $p < 0,05$ valószínűségi értékben határoztuk meg.

EREDMÉNYEK

I. A myentericus ganglionokat körülvevő BM elektronmikroszkópos morfológiai vizsgálata, valamint a MMP9 és a TIMP1 molekulák expressziójának vizsgálata

Diabéteszes állatokban a myentericus ganglionokat körülvevő BM vastagsága regionális különbségeket mutatott a bélcsatorna hossz tengelye mentén. A diabéteszes állatok ileumában a ganglionális BM szignifikánsan vastagabb volt a kontroll értékekhez viszonyítva ($44,04 \pm 1,62$ nm vs. $34,85 \pm 1,11$ nm; $p < 0,0001$). Ezzel szemben a diabéteszes patkányok duodenumában a BM vastagsága nem haladta meg a kontroll értékeket. Az ileumban a ganglionális BM hyperglykaemia hatására bekövetkező megvastagodása az azonnali inzulinkezelés hatására visszafordítható volt.

Fluoreszcens mikroszkóp használatával kimutattuk, hogy mind a MMP9, mind pedig a TIMP1 jelen van a myentericus ganglionokban és azok környezetében.

A MMP9 és a TIMP1 kifejeződését kvantitatív posztembedding elektronmikroszkópos módszerrel követtük nyomon mindhárom kísérleti állatcsoport duodenumának és ileumának különböző kompartmentjeiben. A diabéteszes patkányok ileumában a MMP9-et jelölő 18 nm-es arany szemcsék egységnyi területre eső száma szignifikánsan alacsonyabb volt a myentericus ganglionokban, a kapillárisok endotheliumában és a simaizomsejtekben is a kontroll mintákhoz képest ($p < 0,01$). Ugyanakkor az arany szemcsék denzitása a diabéteszes duodenum egyik vizsgált kompartmentjében sem mutatott szignifikáns különbséget a kontroll értékekhez képest. Az azonnali inzulinkezelés csak részben akadályozta meg a diabétesz hatására bekövetkező változásokat.

Diabéteszes állatokban a TIMP1-et jelölő szemcsék denzitása nem mutatott szignifikáns különbségeket a kontroll értékekhez képest egyik vizsgált bélszakaszban és kompartmentben sem. Az inzulin-kezelt állatcsoport duodenumában szignifikánsan alacsonyabb volt az arany szemcsék egységnyi területre eső száma a myentericus ganglionokban a kontroll értékekhez képest ($0,04 \pm 0,00$ db/ μm^2 vs. $0,08 \pm 0,01$ db/ μm^2 ; $p < 0,001$), ugyanakkor sem a kapilláris endotheliumban, sem a simaizomsejtekben nem figyeltünk meg jelentős különbséget egyik vizsgált bélszakaszban sem.

A MMP9/TIMP1 arány vizsgálata során régió-specifikus különbségeket figyeltünk meg a myentericus ganglionokban. A diabéteszes patkányok duodenumában a MMP9/TIMP1 arány megegyezett a kontroll értékekkel. Ugyanakkor a diabéteszes ileumban a MMP9/TIMP1 aránya lényegesen alacsonyabb volt a kontrollhoz viszonyítva. Az azonnali inzulinkezelés hatására a

MMP9/TIMP1 arány több mint kétszeresére nőtt a duodenumban, míg az ileumban hasonló volt a kontroll értékéhez.

Molekuláris vizsgálatokkal kimutattuk a mmp9 és a timp1 mRNS expressziójának diabétesz hatására bekövetkező bélszakasz-specifikus indukcióját. Krónikus hyperglykaemia hatására a mmp9 mRNS relatív szintje a duodenumban mintegy 5,5-szeresére emelkedett ($p < 0,0001$), míg az ileumból származó szövethomogenizátumban 7-szeres növekedést figyeltünk meg a kontroll csoporthoz viszonyítva ($p < 0,001$). Ezzel párhuzamosan a timp1 mRNS expresszió körülbelül 5-szörösére nőtt a diabéteszes állatok ileumából származó szövethomogenizátumban, ugyanakkor a duodenumban az mRNS mennyisége nem változott a kontroll csoporthoz viszonyítva.

II. A 5-HT-IR myentericus neuronok vizsgálata patkány bélcsatorna különböző szakaszaiban

A 5-HT-IR myentericus neuronok eloszlása nem mutatott szignifikáns különbséget a kontroll állatok különböző bélszakaszaiban, fiziológias aránya 2,35-2,45% között változott.

A diabéteszes patkányokban a 5-HT-IR myentericus idegsejtek összneuronszámhoz viszonyított aránya mindhárom vizsgált bélszakaszban magasabb volt a kontroll értékekhez viszonyítva. A diabéteszes duodenumban és colonban több, mint kétszer magasabb volt a 5-HT-IR myentericus neuronok aránya a kontroll értékekhez viszonyítva (rende: $5,97 \pm 0,7\%$ vs. $2,42 \pm 0,35\%$; $p < 0,01$; $5,91 \pm 0,54\%$ vs. $2,35 \pm 0,31\%$; $p < 0,0001$). A diabéteszes állatok ileumában ugyan nem figyeltünk meg szignifikáns különbséget, de a 5-HT-IR idegsejtek aránya enyhén növekvő tendenciát mutatott a kontroll értékekhez képest ($3,8 \pm 0,41\%$ vs. $2,45 \pm 0,33\%$). Az azonnali inzulinkezelés mindhárom vizsgált bélszakaszban megakadályozta a 5-HT-IR myentericus neuronok arányának diabéteszes változását.

A diabéteszes patkányok minden vizsgált bélszakaszában magasabb volt a 5-HT-IR myentericus idegsejtek gangliononkénti száma. Ám ez a növekedés csak a colonban volt szignifikáns ($p < 0,01$), ahol a 5-HT-IR idegsejtek száma megduplázódott a kontroll értékekhez képest ($1,05 \pm 0,14$ db vs. $0,46 \pm 0,1$ db). A diabéteszes colonban a ganglionok 50%-a tartalmazott 5-HT-IR idegsejteket. A diabéteszes duodenumban a 5-HT-IR myentericus neuronokat tartalmazó ganglionokban a szerotonerg neuronok teljes számát tekintve szignifikáns növekedést figyeltünk meg a kontroll értékekhez viszonyítva ($p < 0,05$). Az azonnali inzulinkezelés minden vizsgálati szempontból megakadályozta a diabéteszes változásokat és az értékeket a kontrollhoz közeli szinten tartotta.

EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE

Elsőként bizonyítottuk, hogy krónikus hyperglykaemia hatására a myentericus ganglionokat körülvevő BM a vékonybél mentén regionálisan megvastagodott. Az azonnali inzulinkezelés hatékonyan kivédte a BM diabétesz-okozta megvastagodását.

A MMP9 expressziójának regionális csökkenése a myentericus ganglionokban és azok mikrokörnyezetében hozzájárulhat az ECM felhalmozódásához, ami a ganglionokat körülvevő BM régió-specifikus megvastagodását eredményezi. Ugyan a hyperglykaemia nem okozott szignifikáns változásokat a TIMP1 expressziójában egyik vizsgált kompartmentben sem, azonban fiziológias körülmények között a TIMP1-et jelölő szemcsék denzitása szignifikánsan alacsonyabb volt a myentericus ganglionokban a vékonybél proximális-disztális tengelye mentén, ami szintén hozzájárulhat a BM vastagságának régió-specifikus eltéréseihez.

A 5-HT-IR myentericus neuronok összneuronszámhoz viszonyított aránya szignifikánsan megnövekedett a STZ-indukált diabéteszes patkányok duodenumában és colonjában. Diabéteszes állatokban több 5-HT-IR neuront találtunk a 5-HT-IR ganglionokban a kontroll értékekhez viszonyítva, továbbá a 5-HT-IR neuronokat azokban a ganglionokban is kimutattuk, amelyek fiziológias körülmények között nem tartalmaztak ilyen idegsejteket. Az azonnali inzulinkezelés megakadályozta a 5-HT-IR idegsejtek arányának cukorbetegség által kiváltott növekedését és arányukat a kontrollal megegyező értéken tartotta. Eredményeink elsőként bizonyították az inzulinkezelés 5-HT-IR myentericus neuronok arányára gyakorolt jótékony hatását STZ-indukált diabéteszes patkányokban. A 5-HT-IR myentericus neuronok alacsony arányának ellenére, ezen neuronok hyperglykaemiával kapcsolatos változásai döntő szerepet játszhatnak az I-es típusú cukorbetegség során fellépő gasztrointesztinális tünetek kialakításában.

Eredményeink alapján feltételezzük, hogy a myentericus ganglionokat körülvevő BM vastagságának, a MMP9 és a TIMP1 expressziójának, valamint a 5-HT-IR myentericus neuronok számának bélszakasz-specifikus változása összefüggésben állhat az entericus neuronok és mikrokörnyezetük diabéteszhez köthető regionális sérüléseivel.

MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR STUDIES OF DIABETES-RELATED INTESTINAL DYSFUNCTION IN THE MYENTERIC GANGLIA AND THEIR MICROENVIRONMENT OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC RATS

In type 1 diabetes (T1D), thickened endothelial basement membrane (BM) of mesenteric capillaries has been described. Our first aim was to study the thickness of BM surrounding myenteric ganglia in different gut segments in a T1D rat model. Our second aim was to quantify the expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP9) and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP1), which are essential in the breakdown of extracellular matrix molecules. Gastrointestinal (GI) symptoms are common in diabetic patients; therefore, we have studied the proportion of serotonin-immunoreactive (5-HT-IR) neurons, which are crucial in the regulation of GI motility.

Samples were taken from the duodenum, ileum and colon of diabetic, insulin-treated diabetic and control rats 10 weeks after the onset of streptozotocin-induced hyperglycaemia. The thickness of BM was measured by electron microscopic morphometry. Expressional changes of MMP9 and TIMP1 were evaluated by post-embedding immunohistochemistry in the myenteric ganglia, capillary endothelium and intestinal smooth muscle. Myenteric whole-mount preparations were immunostained with anti-5-HT and pan-neuronal anti-HuC/HuD markers.

In diabetic rats, the BM surrounding the myenteric ganglia was significantly thicker in the ileum, but it remained unchanged in the duodenum compared to controls. In the diabetics, the MMP9 expression and the MMP9/TIMP1 ratio decreased significantly in the myenteric ganglia of ileum, but not in the duodenum compared to controls. In the ileal endothelium and smooth muscle, the expression of MMP9 was also lower in diabetic rats. Immediate insulin treatment had region-specific effects on diabetic alterations. The proportion of myenteric 5-HT-IR neurons enhanced significantly in diabetic duodenum and colon. The immediate insulin replacement restores the amount of 5-HT-IR neurons to the control level in each investigated gut segments.

These hyperglycaemia-related alterations may play an important role in the development of GI symptoms in T1D.

TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

MTMT azonosító: 10062391

A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények:

Diána Mezei, Nikolett Bódi, Zita Szalai, Zsuzsanna Márton, János Balázs and Mária Bagyánszki (2021) Immediate Insulin Treatment Prevents Diabetes-Induced Gut Region-Specific Increase in the Number of Myenteric Serotonergic Neurons. Applied Sciences, 11(13):5949.

IF: 2,679

Nikolett Bódi, **Diána Mezei**, Payal Chakraborty, Zita Szalai, Bence Pál Barta, János Balázs, Zsolt Rázga, Edit Hermes, Mária Bagyánszki (2021) Diabetes-related intestinal region-specific thickening of ganglionic basement membrane and regionally decreased matrix metalloproteinase 9 expression in myenteric ganglia. World Journal of Diabetes 12(5):658-672.

IF: 3,763

A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények kumulatív impakt faktora: 6,442

A doktori értekezéshez nem kapcsolódó, egyéb közlemények:

Nikolett Bódi, Lalitha Chandrakumar, Afnan al Doghmi, **Diána Mezei**, Zita Szalai, Bence Pál Barta, János Balázs, Mária Bagyánszki (2021) Intestinal region-specific and layer-dependent induction of TNF α in rats with streptozotocin-induced diabetes and after insulin replacement. Cells 10(9):2410.

IF: 6,6

Roland Wirth, Nikolett Bódi, Zita Szalai, Lalitha Chandrakumar, Gergely Maróti, Kornél L Kovács, Zoltán Bagi, **Diána Mezei**, János Balázs, Mária Bagyánszki (2021) Perturbation of the mucosa-associated anaerobic gut microbiota in streptozotocin-induced diabetic rats. Acta Biologica Szegediensis 65(1):75-84.

Lalitha Chandrakumar, Mária Bagyánszki, Zita Szalai, **Diána Mezei**, Nikolett Bódi (2017) Diabetes-Related Induction of the Heme Oxygenase System and Enhanced Colocalization of Heme Oxygenase 1 and 2 with Neuronal Nitric Oxide Synthase in Myenteric Neurons of Different Intestinal Segments. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017:1890512.

IF: 4,936

Összesített impakt faktor: 17,978

A doktori értekezés alapjául szolgáló, konferencia összefoglaló kötetekben megjelent előadáskivonatok:

Magyar nyelven tartott konferencia előadás:

Szalai Zita, **Mezei Diána**, Barta Bence, Balázs János, Bagyánszki Mária, Bódi Nikolett, A szerotoninerg myentericus neuronok mennyiségének bélszakasz-specifikus és inzulin-függő változásai I. típusú diabéteszes patkányokban, Magyar Gasztroenterológiai Társaság 62. Nagygyűlése, Online Kongresszus, Magyarország. 2020. november 6-7., *Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology / Gasztroenterológiai és Hepatológiai szemle* 6(2):82-83.

Mezei Diána, A mátrix metalloproteináz-9 bélszakasz-függő változásai streptozotocin-indukált diabéteszes patkányok myentericus ganglionjaiban és azok mikro környezetében, XXII. Tavaszi Szél Konferencia, Debrecen, Magyarország, 2019. május 3-5., Németh, Katalin (szerk.) Absztraktkötet. Tavaszi Szél Konferencia 2019. Nemzetközi Multidiszciplináris Konferencia. Doktoranduszok Országos Szövetsége, Budapest, Magyarország (2019) p. 181.

Mezei Diána, Bódi Nikolett, Szalai Zita, Márton Zsuzsanna, Balázs János, Bagyánszki Mária, A szerotonerg myentericus neuronok arányának bélszakasz-függő változásai streptozotocin-indukált diabéteszes patkányokban / Gut segment-specific changes in the proportion of the serotonergic myenteric neurons in streptozotocin-induced diabetic rats, 20. Kolozsvári Biológus Napok, Kolozsvár, Románia, 2019. április 12-13., 20. Kolozsvári Biológus Napok Kivonatfüzet p. 45.

Mezei Diána, A mátrix metalloproteináz-9 és a szerotonin bélszakasz-függő változásai streptozotocin-indukált diabéteszes patkányok myentericus ganglionjaiban és azok mikrokörnyezetében, Sófi József Tudományos Ösztöndíj Konferencia, 2019. március 14., Szeged, Magyarország

Poszter nemzetközi konferencián:

N. Bódi, **D. Mezei**, P. Chakraborty, Z. Szalai, B.P. Barta, J. Balázs, Z. Rázga, E. Hermes, M. Bagyánszki (2021) Correlation between the intestinal region-specific thickening of ganglionic basement membrane and regionally decreased matrix metalloproteinase 9 expression in myenteric ganglia in type 1 diabetes. 45th FEBS Congress, Ljubljana, Slovenia (online)

NYILATKOZAT

Mint a Jelölt témavezetője nyilatkozom, hogy a Jelölt hozzájárulása a megnevezett közleményekben jelentős volt:

Diána Mezei, Nikolett Bódi, Zita Szalai, Zsuzsanna Márton, János Balázs and Mária Bagyánszki (2021) Immediate Insulin Treatment Prevents Diabetes-Induced Gut Region-Specific Increase in the Number of Myenteric Serotonergic Neurons. *Applied Sciences*, 11(13):5949.

A Jelölt hozzájárulása a következő eredményekben volt meghatározó:

- Állatmodell fenntartása
- Immunhisztokémiai vizsgálatok kivitelezése, kiértékelés

Nikolett Bódi, Diána Mezei, Payal Chakraborty, Zita Szalai, Bence Pál Barta, János Balázs, Zsolt Rázga, Edit Hermes, Mária Bagyánszki (2021) Diabetes-related intestinal region-specific thickening of ganglionic basement membrane and regionally decreased matrix metalloproteinase 9 expression in myenteric ganglia. *World Journal of Diabetes* 12(5):658-672.

A Jelölt hozzájárulása a következő eredményekben volt meghatározó:

- Állatmodell fenntartása
- Immunhisztokémiai és morфомetriai vizsgálatok kivitelezése, kiértékelés

Ezeket az eredményeket saját magam és a további társszerzők tudományos fokozat megszerzéséhez nem használták fel, és ezt a jövőben sem fogják megtenni.

Szeged, 2021.12. 15.

Dr. Bagyánszki Mária