

**A vérglükóz és a glikált fehérjék vizsgálata házinyúlban**

Doktori értekezés

**Temesváry Kriszta**

**GÖDÖLLŐ**

**2003**

## **A doktori program**

**Címe:** Az állattenyésztés biológiai alapjai

**Tudományága:** Mezőgazdaság-tudomány

**Vezetője:** Dr. Horváth László  
egyetemi tanár, az MTA doktora  
SZIE Mezőgazdaság- és Környezettudományi Kar  
Halgazdálkodási Tanszék

**Témavezető:** Dr. Opper Klára  
egyetemi docens, az állatorvostudomány kandidátusa  
SZIE Mezőgazdaság- és Környezettudományi Kar  
Állatélettani és Állategészségtani tanszék

Az iskolavezető jóváhagyása

A témavezető jóváhagyása

## 1. BEVEZETÉS

Ismeretes, hogy a tudatos tenyésztés során az egyik legkritikusabb pont az optimális takarmányozás. A takarmány beltartalmi értékének meghatározásával közvetlenül értékelhetjük annak minőségét, de hasznosulásának mértékét csak az állat laboratóriumi vizsgálatával ellenőrizhetjük.

Az anyagforgalmi eredetű, produkciós betegségek az egészségügyi következményeken túl –a termelési mutatók csökkenése miatt– súlyos gazdasági kártétellel is járhatnak.

Általában az ilyen jellegű elváltozás kórokaiként a tartási- és takarmányozási hibákat jelölik meg, amelyek főként a szénhidrát- és zsíryanycserében okoznak zavarokat (KARSAI, 1982).

A szervezetben lejátszódó folyamatok kapcsolódása révén azonban ezek az elváltozások a fehérjeanyagcserét is befolyásolhatják, így adott esetben a szervezet egészére kedvezőtlenül hatnak.

Szarvasmarha állományoknál már 25 éve végeznek anyagforgalmi profilvizsgálatot, mely a vér, a tej és a vizelet laboratóriumi vizsgálatából áll. A profilvizsgálatokkal az egyes kórformákat még a klinikai tünetek megjelenése előtt lehet diagnosztizálni és elkezdni a gyógykezelést, ha szükséges, a takarmányváltást is. A vizsgálatok során alapvető vérparaméterek (hematokrit, hemoglobin, albumin, összfehérje, karbamid-N, glükóz, nátrium, kálium, kalcium és egyéb ásványi anyagok) mennyiségét mérték (PAYNE et al., 1970).

A szénhidrátháztartás monitorozására régebben kizárólag a vérglükózsint mérését használták, a 80-as évek közepétől azonban már a vér glikált fehérjéinek (glikált hemoglobin és szérum fruktózamin) és alkalmanként a glikált albuminnak a meghatározása is rutinszerűvé vált a humán cukorbetegség diagnosztizálásánál és kontrolljánál, mivel a vérglükóz értéke nem minden esetben tekinthető mértékadónak (ROWLANDS et al., 1974, 1975, 1980, GÖDECKE, 1984, KERÉNYI és mtsai., 1986, SUHONEN et al., 1989, TAS és ZEIN el DIN, 1990, FEKETE és mtsai., 1992).

A vérglükózsint nagymértékben függ a szervezet pillanatnyi neurohormonális és tápláltsági állapotától, míg a glikált hemoglobin és szérum fruktózamin szint hosszabbtávú és biztosabb információt nyújtanak a szervezet vérglükóz ellátottságáról.

Ezt tovább fejlesztve vizsgáltam a nyúl faj glikált és egyéb vérparamétereit, melyekre eddig kevés irodalmi adat állt rendelkezésünkre.

A háziállatokkal illetően korábban, többnyire csak egyes társállatokkal (kutya, macska) kapcsolatban történtek ilyen irányú vizsgálatok, főként az állatok cukorbetegségével összefüggésben (MAHAFFEY et al., 1984, AKOL et al. 1992, HASEGAWA, 1992, JENSEN és AAES, 1992, KANEKO et al., 1992, JENSEN, 1993, LUTZ et al. 1995, MOORE et al., 1994, KOIKE et al., 1995, MILLER, 1995, THORESEN et al., 1995, FELDMAN, 2000, RAND, 2000, REUSCH, 2002).

A glikált fehérjék a 80-as évek humán vizsgálatait óta, még ma is relatíve új paramétereknek számítanak (CERAMI, 1986, AUSTIN et al., 1987, WOO et al., 1987, JERMENDY, 1988, FERENCZ és mtsai., 1989). A téma aktualitását igazolja, hogy a legfrissebb publikációk (HIGASHI et al., 1997, BISSÉ et al., 2003, GOPALKRISHNAPILLAI, 2003) számos új lehetőséget vetnek fel a glikált fehérjék kutatásával kapcsolatban, elsősorban a glikálódás folyamatának kérdésében.

Célom volt egy új, a nyulak szénhidrát anyagcseréjét pontosabban meghatározó és nyomonkövető módszer kidolgozása.

A nyúl mint modellállat kiválóan alkalmas a humán cukorbetegség monitorozására is (BÖLCSHÁZY, 1994). A cukorbetegség vizsgálatán túl igyekeztem több élettani állapotban (kor, vemhesség, fialás) meghatározni egyes vérparamétereket (hematokrit, hemoglobin, albumin, összfehérje, glükóz), valamint a glikált fehérjéket (szérum fruktózamin, glikált hemoglobin) és a köztük lévő összefüggéseket.

## Célkitűzések

### Vizsgálataim fő célja a nyúlfaj szénhidrát anyagcseréjének nyomon követése:

- A vér eltarthatóságának, tárolásának tisztázása a glikált fehérje meghatározása során
- A glikált paraméterek közül a szérumban fruktózamin mérésére alkalmas egyszerűsített, költséghatékony vizsgálati módszer kidolgozása
- A felnőttkori és a magzati hemoglobin elkülönítése, arányának meghatározása házinyúlban
- A nyúlfaj glikált paramétereinek fiziológiai alapadatainak felvétele (életkor, ivari állapot), valamint a vérglükóz és a glikált fehérjék (szérumban fruktózamin, glikált hemoglobin) közti összefüggések megállapítása
- A glikálódás hatásának vizsgálata házinyúlban, valamint a takarmány energiaösszetételének hatása a vérplazma vérglükóz illetve fehérje tartalmára, így a glikált paraméterekre is
- A nyúlfajban mesterségesen (alloxánnal) kiváltott diabetes hatásának vizsgálata a vérplazma glikált és egyéb paramétereire a kórszövettani elváltozások tükrében
- Az árpa antidiabetogén hatásának vizsgálata

### 3. ANYAG ÉS MÓDSZER

#### 3.1. Elővizsgálatok

##### 3.1.1. A vér eltarthatóságának vizsgálata. A tárolási módok és időtartamok hatása a glikált paraméterekre vonatkozóan

Az első vizsgálatunk előtt, melyet a KÁTKI nyúltelepén végeztünk, a vér eltarthatóságát illetve a tárolás hatását vizsgáltuk az általunk mért glikált paraméterekre.

Mivel egyes esetekben a vérminták azonnali laboratóriumi vizsgálatára nincs vagy csak nehezen keríthető mód (távolság, szélsőséges időjárás, technikai probléma stb.) ezért fontosnak tartottuk, hogy az általunk vizsgált két glikált paraméter erre vonatkozó adatait megismerjük.

A 3.2.2. kísérletbe vont 15 anyanyúl első vérmintáit (EDTA-val alvadásban gátolt) az aznapi laboratóriumi analízisek után ismételten vizsgáltuk a következők szerint:

A vérvétel napján történt analízis után a maradék vérminták egy részét +4 °C-ra hűtőbe tettük, majd másnap meghatároztuk a SeFa és a GHb értékeket.

A vérminták másik részét –20 °C-on mélyhűtőben tároltuk a feldolgozásig (SeFa, GHb mérés), melyre, az első a harmadik és a hetedik napon került sor.

Az utolsó feldolgozott vérminta eredményeinek megállapítása után összehasonlítottuk a különböző tárolási módok és időtartamok után kapott glikált fehérje értékeket a vérvétel napján friss vérből történt analízisek eredményeivel.

A kapott eredmények alapján döntöttünk, hogy a további vizsgálataink során mely módot fogjuk alkalmazni.

A szérum fruktózamin mérését OPPEL és mtsai. (2000b,c) (lsd.3.1.2.) szerint, a glikált hemoglobin mérését REANAL kit segítségével (lsd. 3.3.5.) végeztük.

##### 3.1.2. Plazma fruktózamin mérés automatizált mikromódszerrel

A plazma fruktózamin új mérési metodika kialakításának vizsgálatait munkacsoportunk végezte, együttműködésben az akkor még ÁOTE Szülészeti és Szaporodásbiológiai Tanszék ELISA Laboratóriumával.

Az új módszer beállítására azért volt szükség, mert az eddigi munkánkban használt REANAL cég fruktózamin reagens készletének hazai forgalmazása megszűnt. E mérsékelt árfekvésű teszt hazai kivonása után csak más cégek jó minőségű, de relatíve drága tesztjei maradtak elérhetőek. A sokféle használt SeFa metodika közül a hazai vezető diabetológusok és laboratóriumi szakemberek (TAMÁS és mtsai, 1997) ajánlása szerint ma is leginkább a nitrotetrasolium-kék (nitroblue tetrasolium, NBT) reagens alapú, automatizálható, könnyen elvégezhető kolorimetriás módszer ajánlható, amely JOHNSON és munkatársai (1982) módszerén alapul.

Az eddig használt metodikák „makro módszerek”, azaz egy mérés 1000, vagy 2000 µl reagens és 100, vagy 200 µl szérum-, ill. plazmaminta felhasználásával történik, manuális módszerrel, vagy automata mérőműszerrel.

Célunk volt tehát, hogy egy „mikro” módszer kialakításával a reagens szükséglet és a szükséges vérminta mennyisége jelentősen csökkenhessen, és egyben korábbi manuális módszerünket automatizálhassuk. Elképzelésünk szerint az ELISA-lemez 96 vályulatában végzett analízissel éppen tizedére kicsinyíthető az eddig kémcsőben végzett metodika reagens igénye.

Ezért még a REANAL teszt reagensét felhasználva számos vizsgálatot végeztünk az ember és különböző állatfajok tömény plazmájából, ill. azok 3:1 és 1:1 hígításából is, a spektrumfelvételt követően a 490-620 nm tartományon belül több hullámhosszon, valamint hőfokon és relatív

időintervallumokkal. A leolvasáshoz rendelkezésünkre állt egy hagyományos nagy pontosságú Zeiss fotométer (makro módszer), ill. egy modern ELISA leolvasó (microplate autoreader).

### **A metodika beállításának menete:**

A mikro módszer beállításához heparinra levett  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tárolt humán vérplazmát használtunk. Standard: ismert fruktózamin koncentrációjú, aktuálisan meghatározott plazma, amelynek pontos mérése a HIETE laboratóriumában LaRoche kittel történt. Referenciamintául egy általunk előzetesen meghatározott koncentrációjú, gyűjtött szarvasmarha plazma szolgált.

A reagenseket illetően alapvetően JOHNSON és munkatársai (1982) eredeti módszerét alkalmaztuk a következő módon ill. módosításokkal: 50 mg NBT festéket (nitroblue tetrazolium grade III. crystalline, ms. 817,6 g, SIGMA, Lot. Nr. 77H5083) oldottunk 244,6 ml karbonátpufferben ( $\text{pH}=10,11$ ). A puffer készítéséhez (fűthető mágneses keverő segítségével pontosan feloldva) 13,375 g/250 ml (0,5 mol)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -hoz 2,1 g/50 ml (0,5 mol)  $\text{NaHCO}_3$ -at kevertünk, majd a pontos 10,11 pH értéket szükség esetén 1 n NaOH oldattal állítottuk be (digitális laboratóriumi pH-mérővel: OP-211/1, Radelkis, Budapest ellenőrizve). Az így készült reagens  $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tárolva tizenkét hónapig megőrizte sárga színének stabilitását, és reprodukálható mérési eredményeket szolgáltatott.

Saját metodikai fejlesztésünk az alábbiak szerint történt: 96 szögletes lyukú ELISA lemez (CEB, France) vályulataiba 20-20  $\mu\text{l}$  plazmát pipettáztunk 3 paralellben, hagyományos Finn-pipettával, a négy sarki lyukat üresen hagyva. A standard és gyűjtött szarvasmarha plazma mintákat ugyanígy vittük fel. Ez lemezenként 28 minta SeFa koncentrációjának meghatározását tette lehetővé.

Majd 8 csatornás pipettával minden mérőhelyre felvittünk 200-200  $\mu\text{l}$  reagens oldatot. 5 percig kevertük és inkubáltuk a mintákat  $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on (fűthető rázó gép, AMERSHAM), és a kezdeti abszorbanciát (A1) 550 nm-en határoztuk meg automatikus leolvasással (Microplate autoreader, EL 311, Bio-Tek Instruments) és eredményközléssel (Okidata Microline 184 Turbo 9 Pin Printer). Újabb 5 perc hasonló inkubálás után ugyanígy megmértük az A2 értékeket is és az A2-A1 értéket hasonlítottuk össze a standard értékeivel.

Metodikai beállításunk során 39 humán vérplazma SeFa értékét határoztuk meg új mikro módszerünkkel, és vetettük egybe a kapott értékeket ugyanezen mintáknak a standard (LaRoche kit) módszerrel nyert eredményeivel.

## **3.2. Saját vizsgálatok**

### **3.2.1. A házinyúl szimpatoadrenális izgalomának vizsgálata**

**Célkitűzés:** Az ismételt vérmintavételek hatására kialakuló „stressz” hatásának vizsgálata a vércukorszintre illetve a glikált fehérjékre

**Kísérleti elrendezés:** 5 felnőtt (4-5 kg-os) nőivarú új-zélandi fehér nyulat vizsgáltunk a KÁTKI (Gödöllő) nyúltelepén.

A nyulak normál tartási és takarmányozási (PURINA PURISTAR tsz: 25813, 1. melléklet) körülmények között, egyedi ketrecekben voltak elhelyezve. A kísérletet megelőzően táp illetve vízelvonás nem történt. A nyulak mozgásukban nem voltak korlátozva, mindössze a vérvételek kapcsán.

**A vérvétel menete:** A nyulaktól egymás után ötször vettünk vért (0., 30., 60., 120., és 240. perc).

**Meghatározott vérparaméterek:** vérglükóz (G), szérum fruktózamin (SeFa) és glikált hemoglobin (GHb) valamint hematokrit (Ht), hemoglobin (Hb), albumin (Alb), összfehérje (TP)

### 3.2.2. A házinyúl életkor szerinti vizsgálata, különböző beltartalmi értékű tápok etetésekor

#### Célkitűzés:

- A különböző beltartalmi értékű tápok hatásának vizsgálata a vér glikált és egyéb paramétereire felnőtt és újszülött állatokban
- A plazma szérum fruktózamin és a vérplazma glükóz szintek alakulásának és korrelációjának vizsgálata az ellés/születés körüli időszakban

#### Kísérleti elrendezés:

Vizsgálatainkat a KÁTKI nyúltelepén végeztük. A nyulak (új-zélandi fehér) valamennyien vemhesítve voltak. Szaporodásbiológiai állapotuknak megfelelő tartási és takarmányozási körülmények között, egyedi ketrecekben voltak elhelyezve. A fialások után a szopósokat automatikusan az anyák szerinti csoportosításban vizsgáltuk tovább.

Kísérletünkben három kísérleti csoportot (n=5-5-5 egyed) alakítottunk ki, az állatok takarmányai szerint, melyet ad libitum fogyasztottak.

*I. csoport: 16% nyersfehérje, 9,5 MJ/kg DE, 14,00% nyersrost (normál hízótáp)*

*II. csoport: 18% nyersfehérje, 10,5 MJ/kg DE, 13,50% nyersrost (anyanyúltáp)*

*III. csoport: 18% nyersfehérje, 12,0 MJ/kg DE, 12,10% nyersrost (emelt energia szintű táp)*

A tápok további beltartalmi összetevői részletesen a 2. mellékletben szerepelnek.

A kísérlet megkezdése előtt az állatokkal 2 héten keresztül előtetetést végeztünk a kísérleti tápokkal.

**Vérvételek gyakorisága, módja:** A kísérlet az ellés előtt 4 héttel kezdődött, amelyben a hetedik hétig hetenkénti vérvételek történtek, így elléskor is, és az ellés utáni hetedik hétig tartott. A kísérlet hetedik hetétől kéthetente vettünk vért az állatokból.

Vérvételként mindegyik anyából (n=15), később csoportonként 3 szopósból is vettünk vért.

Az anyanyulakból a marginális fülvénából, szopósoktól pedig a KÁTKI szakemberei segítségével a szívből vettünk vért. A vérvételek minden alkalommal reggel 8 és 10 óra között történtek. Minden vérvételkor testsúlyt és takarmányfogyasztást is mértünk.

**Technikai kérdések:** A KÁTKI gyakorlott állatgondozójának segítségével 2000. X. 12-én vehességvizsgálatot végeztünk.

A KÁTKI nyúltelepén megszokott menetrend szerint, a fialást követő napon megállapítottuk az alomnagyságokat (db) és regisztráltuk az élve maradt szopósokat is.

Ezek után a szopós nyulak fülét színes cérnával jelöltük meg, így az ő egyedi súlygyarapodásuk is nyomonkövethetővé vált.

**Vizsgált vérparaméterek:** vérglükóz (G), szérum fruktózamin (SeFa), glikált hemoglobin (GHb), valamint hematokrit (Ht), hemoglobin (Hb), albumin (Alb), összfehérje (TP)

### 3.2.3. A fetális és az adult hemoglobin aránya és a glikált paraméterek meghatározása, újszülött és fiatal nyulakban

**Célkitűzés:** A nyulak magzati (fetális) és a felnőttkori (adult) hemoglobin mennyiségének és arányának meghatározása, és ennek segítségével annak megállapítása, hogy az állat hány napos korában váltja fel a magzati hemoglobint a felnőttkori hemoglobinnal.

**Kísérleti elrendezés:** A vizsgálatot szintén a KÁTKI nyúltelepén végeztük, normál tartási és takarmányozási (1. melléklet) körülmények között tartott új-zélandi fehér nyulakon (n=33). Minden

korosztály (összesen 11 korcsoport) 3 egyedéből vért vettünk. A kísérletbe vont egyedek 0, 1, 2, 7, 14, 28, 31, 35, 46, 56 illetve 70 naposak voltak.

**Vizsgált vérparaméterek:** vércukor (G), szérum fruktózamin (SeFa) és glikált hemoglobin (GHb)

**Egyéb laboratóriumi munka:** A vérmintákból keneteket készítettünk, melyeket megfestettünk és értékeltünk (NIERHAUS, 1967, NIERHAUS és BETKE, 1968). A mikroszkópikus sejtszámlálás után meghatároztuk az egyes korcsoportokban a fetális és az adult hemoglobin arányát.

### 3.2.4. A glikált hemoglobin és a vérglükóz közti korrelációk megállapítása házinyúlban

**Célkitűzés:**

- Az e két paraméter közötti korreláció értékének megállapítása, valamint az, hogy ezek milyen időintervallumokban állapíthatók meg
- Annak vizsgálata, hogy az ellenanyag termeléskor levett kb. 50 ml vér milyen változást okoz a fenti paraméterek metabolizmusában

**Kísérleti elrendezés:** A kísérletben 7 felnőtt (2-3 kg-os) nőivarú új-zélandi fehér nyulat vizsgáltunk állatházunkban.

A nyulak normál tartási és takarmányozási körülmények között (PURINA PURISTAR tsz: 25813, *1. melléklet*), egyedi ketrecekben voltak elhelyezve, nyúltápot és ivóvizet ad libitum fogyaszthattak. Mozgásukban nem voltak korlátozva, mindössze a vérvételek kapcsán vettük ki őket a ketrecükből.

**Kivitelezés:** A nyulak mindegyikétől heparinos csövekbe levettük az alapvért (5-5 ml-t a marginalis fülvénából) (0. érték). Ezt követően tovább folytattuk a vérvételt, így minden állattól összesen 50 ml vér egyszeri lebocsájtására került sor. A továbbiakban a nyulaktól az 1., a 7., a 14., a 21. és a 35. napon 5-5 ml vérmintát vettünk.

A minták a vérvételek napján laboratóriumi analízisre kerültek.

**Vizsgált vérparaméterek:** hematokrit (Ht), hemoglobin (Hb), vérglükóz (G), glikált hemoglobin (GHb)

### 3.2.5. A diabetes mellitus hatásainak vizsgálata házinyúl modellállatban, árpaetetésű kísérletben

**Célkitűzések:**

- A szénhidrát anyagcsere monitorozása a glikált fehérjék és a vérplazma glükóz szintek nyomomonkövetésével
- Az árpa antidiabetogén hatásának vizsgálata
- A diabetes mellitus késői szövődményeinek legkorábbi kialakulásának vizsgálata

**Kísérleti elrendezés:** A kísérletben 21 kifejlett nőivarú új-zélandi fehér nyúlban, alloxánnal kísérletesen kiváltott cukorbetegséget vizsgáltunk. A kísérlet tanszéki állatházunkban, három csoportra osztva (n=7-7-7) történt.

Az állatok exterminálása, boncolása és a szövettani metszetek a SZIE Állatorvostudományi Karának Kórbonctani és Igazságügyi Állatorvostani Tanszékén történtek.

A takarmányanalízisre a SZIE Mezőgazdaság-tudományi Kar Takarmányozástani Tanszékén került sor a Magyar Takarmánykódexben megadott (1990) szabvány eljárásokkal.



### **Az állatok takarmányozása:**

Mindhárom csoporttal a kísérlet megkezdése előtt két hétig előtétetést végeztünk. Az I. csoport és a kontroll csoport kizárólag normál hízótápot evett (3. melléklet).

A II. kísérleti csoport takarmánya fele részben a normál hízótápot, fele részben árpát tartalmazott. A takarmány visszamérése hetente történt.

### **Kivitelezés:**

A kísérlet megkezdésekor a nyulak mindegyikétől K-EDTA-s csövekbe 5-5 ml alapvért vettünk a marginális fülvénából, valamint meghatároztuk vércukorszintjüket. (0. érték).

A vércukor értékeket egy hordozható vércukormérővel, D-Cont Cabrio (77 Elektronika Kft.) naponta határoztuk meg. A kontroll csoport egyedek 10 ml steril fiziológiás NaCl oldatot injektáltunk intravénásan. a marginális fülvénába.

A kísérleti csoportok állatainak alloxánt adtunk szintén intravénásan. a marginális fülvénába (560  $\mu\text{mol/ttkg}$  alloxan = 0,089 g/ttkg feloldva fiziológiás NaCl oldatban, 0,36 g alloxán/10 ml NaCl).

A szükséges mennyiséget egyszerre injektáltuk az állatba.

A kialakuló hipoglikémia kivédésére az állatoknak 4-8 óra elteltével 10-30 ml 40 %-os glükóz-oldatot injektáltunk szubkután. A kísérleti állatok kilenc hétig álltak kezelés alatt.

A kísérletbe vont nyulaktól az összes vizsátatban szereplő paraméter méréséhez a 0. 2. 4. és 6. héten EDTA-s csövekbe 5-5 ml vettük vért a marginális fülvénából. Az állatok alloxánnal való kezelése után a diabetes átlagosan a 2. napra manifesztálódott (azaz a vércukorszint tartósan 7,5 mmol/l fölé emelkedett). A kísérlet alatt az állatok vércukorértékét 15-24 mmol/l szinten próbáltuk tartani.

A kísérlet alatt a vércukorszintet folyamatosan (naponként) nyomon követtük. A naponkénti vérmintavételekkel csak vérglükóz értékeket mértük automata vércukormérővel. A vércukorszintet inzulinnal (Monotard MC, egyedenként 4-8 N.E. - 0,5-1 N.E./ttkg - sc.) csökkentettük, hipoglikémia esetén glükózt adtunk szájon át, a mért vérglükóz szinteknek megfelelően.

Az állatok testsúly mérését a kísérlet kezdetén és végén végeztük el.

A kísérlet végén az állatok exterminalása az euthanasia elveinek betartásával (T61 inj.).

Az időközben elhullott állatokat, valamint a kísérlet végén túllatott állatokat kórboncoltuk, mintát vettünk a szem, az agy, a perifériás ideg, az aorta, a máj, a hasnyálmirigy, a vese, az izom és a szívizomból. A mintákat 8 %-os pufferolt paraformaldehid oldatban, valamint 96 %-os alkoholban fixáltuk azonnal az exterminalást követően. Ezeket a mintákat kórszövettanilag vizsgáltuk meg.

**A vizsgált vérparaméterek:** hematokrit (Ht), hemoglobin (Hb), glükóz (G), összfehérje (TP), albumin (Alb), szérum fruktózamin (SeFa) glikált hemoglobin (GHb)

### **A kórszövettani vizsgálatok módszerei:**

*Fénymikroszkópos vizsgálatok:* 8 %-os pufferolt paraformalinos, valamint 96 %-os alkoholos fixálás, parafinos beágyazás, illetve fagyasztva metszés. Festés Oil-red-O, Hematoxilin-Eosin, valamint PAS-al.

*Elektronmikroszkópos vizsgálatok:* fixálás 8 %-os pufferolt paraformaldehidben, műgyantás beágyazás, OsO<sub>4</sub> festés.

### **3.3. Laboratóriumi vizsgálatok**

#### **3.3.1. A vérvétel módja**

A vért az anyanyulak esetében a fülvénából (vena auricularis), a szopósoktól a szívből vettük le. Az állatoktól egységesen 5 ml vért vettünk, melyeket heparinnal vagy EDTÁ-val gátoltunk az alvadásban. A vért hűtőtáskában szállítottuk a feldolgozás helyére.

#### **3.3.2. A vér előkészítése**

A teljes vérből elvégeztük a hematokrit, a hemoglobin illetve a glikált hemoglobin vizsgálatát. A vérkeneteket szintén teljes vérből készítettük.

A maradék vért 10 percig 3000-es (1500g) fordulatszámon centrifugáltuk. Az így kapott plazmából határoztuk meg a vérglükóz, a szérum fruktózamin, az albumin és az összfehérje szintet.

Néhány esetben az albumin és az összfehérje mérése a plazma -20°C-on történő fagyasztása után következett, 2-3 héten belül, a többi paramétert a vérvétel napján friss vérmintából határoztuk meg.

#### **3.3.3. Hematokrit meghatározás**

Méréséhez mikrohematokrit-kapillárist használtunk, amely 50 mm hosszú és 1mm átmérőjű. A centrifugálás (3 perc, 18000-es fordulat) után komparátorral leolvastuk a leülepedett vörösvérsejtek teljes vértérfogathoz viszonyított térfogatarányát.

#### **3.3.4. Hemoglobin meghatározás**

A vér hemoglobin tartalmát fotometriás módszerrel határoztuk meg. A Hb-t egy származékává alakítjuk át, vagyis a hemoglobin a kalciumcianiddal stabil hemoglobincianid festékké alakul.

2,5 ml Drabkin-oldathoz 10µl vért mérünk, melybe a pipettát belemossuk. 3-5 perc múlva 1cm rétegvastagságú küvettában 540 nm hullámhosszon lemérjük az abszorbanciát (A) a Drabkin oldattal szemben (SÓS, 1974).

#### **3.3.5. Glikohemoglobin meghatározás**

A GHb mérését REANAL teszt segítségével végeztem. Az eljárás a hemoglobinhoz kötődött glükóz koncentrációjának mérésén alapszik, melyet BÁRDOS és munkatársai (1990) adaptáltak háziállatokra FLÜCKIGER és WINTERHALTER (1976) humán metodikájának nyomán.

A Hb primer aminocsoportjához kötött glükóz savas katalitikus hőkezeléssel 5-hidroxi-metilfurfural alakban lehasítható, ami jól értékelhető színreakciót ad a tiobarbitursavval. Katalizátor jelenlétében rövidebb ideig történő hasítás esetén is megegyezik a kapott aduktum spektruma az elméletivel, maximuma 443 nm-nél van.

#### **Reagensek**

1. Hemolizáló oldat
2. Kénsav-arzenát oldat  
dinátrium 'hidrogén' arzenát 10 mmol/l  
kénsav 150 mmol/l
3. Triklór-ecetsav oldat 2,45 mol/l
4. Tiobarbitursav oldat  
tiobarbitursav 25 mmol/l  
nátrium-hidroxid 10 mmol/l

A mérés napján a hemolizáló oldatot a tízszeresére hígítjuk desztillált vízzel.

5 ml EDTA-val vagy heparinnal alvadásgátolt vért centrifugáljuk és a plazmát leszívjuk. A sejtüledéket háromszor mossuk 10-10 ml fiziológiás sóoldattal.

Tízszeresére hígított hemolizáló oldattal a sejtüledék térfogatát 2,5 szeresére növeljük. Összerázva hemolizáljuk. Egy óra múlva meghatározzuk a minta hemoglobín koncentrációját. A mért értéket 9,0-11,0 g/100ml közé állítjuk be, hígított hemolizáló oldat hozzáadásával.

## Mérés

Hullámhossz: 443 nm

Fényút: 1 cm

Hőmérséklet: 20-21 °C

## Eljárás

Kémcsőbe pipettázunk az alábbiakat:

	Reagens vak	Minta
Hemolizált vér		3,0ml
Desztillált víz	3,0ml	
2. reagens	1,5ml	1,5ml
3. reagens	1,5ml	1,5ml

A triklór-ecetsav oldatot csepenként adjuk az elegyhez, miközben a szuszpenziót vibrátoron kevertetjük. Az oldatot kisméretű szűrőpapír segítségével leszűrjük.

Szűrlet	2,0ml	2,0ml
4. reagens	0,5ml	0,5ml

Összekeverjük és 40°C-on 40 percig inkubáljuk, majd 20°C-ra hűtjük és 30 percen belül desztillált vízzel szemben leolvassuk az abszorbanciát.

## Számolás

$G\text{Hb}\% = A/0,006 \times \text{Hb}\%$

A = A minta - A reagens vak

## Humán normál érték

4,5-6,5 GHb% (SZELÉNYI és mtsai., 1980, 1983)

### 3.3.6. Szérum fruktózamin meghatározás

A plazma/szérum fruktózamin mérését a munkacsoportunk által kifejlesztett új módszer makro változatával végeztük el, amely JOHNSON et al. (1982) eredeti módszerének módosítása (OPPEL és mtsai., 2000b,c) (lsd.3.1.2.)

### 3.3.7 Vércukor meghatározás

Laboratóriumi körülmények között a vérglükózt GOD/POD reagenssel határoztuk meg, REANAL teszt segítségével. A módszer alapja, hogy a  $\beta$ -D-glükózt a glükóxidáz (GOD) enzim glükonsavvá és hidrogén-peroxiddá oxidálja. A keletkezett hidrogén-peroxidáz (POD) enzim, az m-krezolból és a 4 amino-fenazonból színes oxidációs terméket képez. Ennek mennyisége a minta glükóz tartalmával arányos. Az m-krezol alkalmazása a mérőrendszer érzékenységét jelentősen fokozza. A számítás a standard glükóz koncentrációja alapján történik.

A diabetes vizsgálatánál, amikor állatházi körülmények között naponta kellett az állatok vércukorszintjét ellenőrizni, automata humán cukormérőt használtunk (D-Cont-Cabrio).

A készülék értékeli azt az elszíneződést, ami a tesztsíkban lévő vegyszer és a vércsepp reakciójakor keletkezik. A szín leolvasása a megvilágított reagensfelületről visszaverődő fény mennyiség mérésén alapszik.

A készülék reagens csíkjára 1 csepp vért helyeztük és az eredményt pár másodperc múlva leolvastuk mmol/l-ben.

### **3.3.8. Plazma albumin (Alb) meghatározás**

Bróm - krezol - zöld (BCG) indikátorral történt, amely az albuminhoz kötődik. A BCG reagens eredeti sárgás színe –a kapcsolódás hatására– az albumin koncentrációval arányos mértékben kékes - zöld színre vált át. A mérést 620 nm-en végeztük.

Az eredmények számítása az alkalmazott standard koncentráció (40,8 g/l) alapján történt, amelynek segítségével meghatároztuk a koncentrációt, valamint az összfehérjéhez viszonyított relatív Alb mennyiséget (BÁRDOS és OPPEL 1986).

### **3.3.9. Összfehérje (TP) meghatározás**

A vér összfehérje mennyiségének meghatározását biuret - módszerrel (SÓS, 1974) végeztük, mely a fehérjék peptidkötésén alapszik.

Az úgynevezett biuretreakció lényege, hogy a peptidkötést tartalmazó fehérjék a rézsókkal ibolyaszínű reakciót adnak. A keletkezett ibolyaszínű komplex színintenzitása a fehérjekoncentrációval arányos (GAÁL, 1999). A módszer specifikus érzékenységi határa körülbelül 0,1 mg/l.

A színerősséget 546 nm-es hullámhosszon mérve a fehérje össz mennyiségére következtethetünk.

Az eredmények számítása az alkalmazott standard koncentráció (68,0 g/l) alapján történt.

### **3.3.10. Vérkenet készítés**

A vérkenetet EDTÁ-val gátolt friss vérből készítettük a következők szerint.

A megtisztított tárgylemez szélére egy kis csepp vért tettünk és egy csiszolt szélű tárgylemezzel vékonyan kenetet húztunk.

30 percig száradni hagytuk, majd 80%-os etilalkoholban fixáltuk 5 percig. Folyóvíz alatt leöblítettük és hagytuk megszáradni.

A keneteket ezután azonnal megfestettük (NIERHAUS, 1967, NIERHAUS és BETKE, 1968) bár az így fixált kenet 3 napig szobahőmérsékleten (20-25°C) vagy hűtőben (+4°C) tárolva felhasználható.

#### **Kenetfestés:**

A oldat: 0,75 g hematoxylint 100 ml 96%-os alkoholban oldunk fel.

B oldat: 2,4 g FeCl<sub>3</sub>-at és 2,0 ml 25%-os HCl-t bemérünk és 100 ml-ig feltöltjük bidesztillált vízzel.

Keverék: 5 rész A. oldathoz 1 rész B. oldatot összekeverünk. (Zárt edényben alapirodalom szerint 4 hétig áll el, azonban az oldatok külön-külön korlátlan ideig felhasználhatók).

C oldat: 0,1 g erytrisint feltöltünk 100 ml 80%-os etil-alkohollal.

A keveréket és a C oldatot egy-egy festőtálba öntöttük. A keverékben 20 másodpercig hagytuk a kenetet ázni, majd desztillált vízzel lemostuk. Ezt követően 3 percre beletettük a C oldatba, majd csapvízzel öblítettük és szárítottuk.

### 3.4. A meghatározáshoz használt műszerek és eszközök

#### Fotometriás mérések

A fiziológiai-kémiai paraméterek nagy részének meghatározását ezzel a módszerrel végeztem.

A fotometráls alapelve, a minta (reagens+vizsgálandó plazma), a standard (reagens+standard) és a vak (reagens) oldat elkészítése. Az elkészített oldatokat meghatározott hőfokon és meghatározott ideig inkubáljuk, majd az előírt hullámhosszon (nm) fotometráljuk.

A számítást a Lambert-Beer törvény értelmében, a standard koncentráció alapján az abszorbanciából végezhetjük el.

Méréseinkhez kétféle fotométert használtunk.

Az egyik a Spekol ZV típusú manuális fotométer (Carl Zeiss, Jena), a másik a Humalyser-815 automata fotométer.

A Humalyzer nagyérzékenységű monokromatikus fotometráls rendszer, mely keskeny hullámsávú interferencia szűrőkkel, halogén lámpával (6V/10W) és nagy teljesítményű, széles spektrumú detektorral működik. A szerkezet mikroprocesszora az összes matematikai műveletet elvégzi, és memóriaegysége révén még adattárolásra is alkalmas.

Az interferencia szűrők abszorbancia tartománya 0,140-2,200 között van. Hullámhossza 320-tól 700 nm-ig terjed, a hullámsáv szélessége  $\pm 4$ nm. A gép hőfokszabályozása mikroprocesszoros Peltier elemekkel működik 20 és 40°C között 1°C-os lépésekben.

A szűrő kapacitása 10 pozíciós, átfolyó küvétája 18 $\mu$ l, mikroküvétája 1,5 ml (HUMALYZER-815 gépkönyv).

#### Mikroszkópok

A kenetek értékeléséhez a Docuval automata fénymikroszkópot (Carl Zeiss, Jena) használtunk. A keneteket (kanadabalzssammal lefedve) immerziós nagyítással vizsgáltuk. A sejtek számolásakor 100 sejt leszámolása után %-osan adtuk meg a HbF és a HbA arányát. Mivel minden keneten 5 látótér átlagát vettük alapul és egy állatból 5 kenet készült, így az egy-egy állatot reprezentáló egyedi alapadat minden egyes esetben 25 látótér mérési átlaga.

A kenetek lefényképezéséhez Leitz Diaplan automata fénymikroszkópot használtunk, a mikroszkóp által adott képet Mintron MTV-6268PD videokamerával követtük.

A beállítást 20-as 40-es nagyításban végeztük el, és a fotózás 100-szoros immerziós nagyításban, Kodak Ultra Gold (800 DIN) filmre történt. Az így nyert képeket Aver 2000 digitalizálókártya segítségével számítógépre is átvittük.

### 3.5. Matematikai és statisztikai módszerek

Az adatok feldolgozásához az egyes paraméterek csoportonkénti átlag ( $\bar{x}$ ) és szórás ( $\pm SD$ ) értékeit számítottam, amelyeket a táblázatokban és diagrammokon is feltüntettem.

A szignifikancia (t-próba) számítást, a korreláció-analízist (r) és regresszió számítást az Excel statisztikai programjával végeztem el.

Az egyes csoportok átlagértékei közötti eltéréseket az irodalomban használatos módon jelöltem

(\*-  $p < 0,05$ , \*\*-  $p < 0,01$ , \*\*\*-  $p < 0,001$ ).

## 4. EREDMÉNYEK, ÉRTÉKELÉS, MEGBESZÉLÉS

### 4.1. Elővizsgálatok

#### 4.1.1. A vér eltarthatóságának vizsgálata, elsősorban a tárolási módok és időtartamok hatása a glikált paraméterekre vonatkozóan

Az 5. táblázatban a vizsgált anyanyulak (n=15) vérmintáiból történt laboratóriumi mérések eredményeképp a SeFa és GHb átlagadatok láthatók a szórásokkal együtt a különböző tárolási metódusokat követően.

Ezek szerint a SeFa értékek tekintetében nincs szignifikáns eltérés a friss vérből történt mérés és az egy hétig  $-20\text{ °C}$ -on tárolt vérmintából mért értékek között. Bár az értékek kismértékű növekedést mutatnak, a két szélső érték ( $2,82\pm 0,74$  és  $3,11\pm 0,63$ ) között csak mintegy 10 % eltérést találtunk.

Ha figyelembe vesszük a szórás értékeket, a  $3,11\text{ mmol/l}$  SeFa érték, melyet egy heti fagyasztás után mértünk, a friss vérből mért érték tartományába esik.

#### 5. táblázat: SeFa és GHb mérési eredmények, a vérminta különböző idejű és módú tárolását követően (n=15)

Szérum fruktózamin (mmol/l)	Tárolás módja és a feldolgozás időpontja
$2,82 \pm 0,74$	<i>plazma azonnal feldolgozva</i>
$2,95 \pm 0,32$	tárolás: $+4\text{ °C}$ -on 1 éjjel
$2,88 \pm 0,29$	tárolás: $-20\text{ °C}$ -on 1 éjjel
$3,05 \pm 0,41$	tárolás: $-20\text{ °C}$ -on 3 napig
$3,11 \pm 0,63$	tárolás: $-20\text{ °C}$ -on 1 hétig
Glikált hemoglobin (%)	
$3,98 \pm 0,76$	<i>vér azonnal feldolgozva</i>
$7,25 \pm 0,90$	tárolás: $+4\text{ °C}$ -on 1 éjjel
$5,17 \pm 0,73$	tárolás: $-20\text{ °C}$ -on 1 éjjel
$5,35 \pm 0,80$	tárolás: $-20\text{ °C}$ -on 3 napig
$5,96 \pm 0,58$	tárolás: $-20\text{ °C}$ -on 1 hétig

A glikált hemoglobin esetében már nagyobb eltéréseket tapasztaltunk. A friss vérből történt mérés eredményeképpen  $3,98\pm 0,74$  GHb értéket kaptunk, amelynél szignifikánsan ( $p<0,001$ ) magasabb a vérvételt követő első napi ( $+4\text{ °C}$ ) mérési eredménye ( $7,25\pm 0,9$ ).

A  $-20\text{ °C}$ -on történt vizsgálatok eredményei is a friss vérminták vizsgálati eredményeihez képest még jelentős a különbséget ( $p<0,05$ ) mutattak.

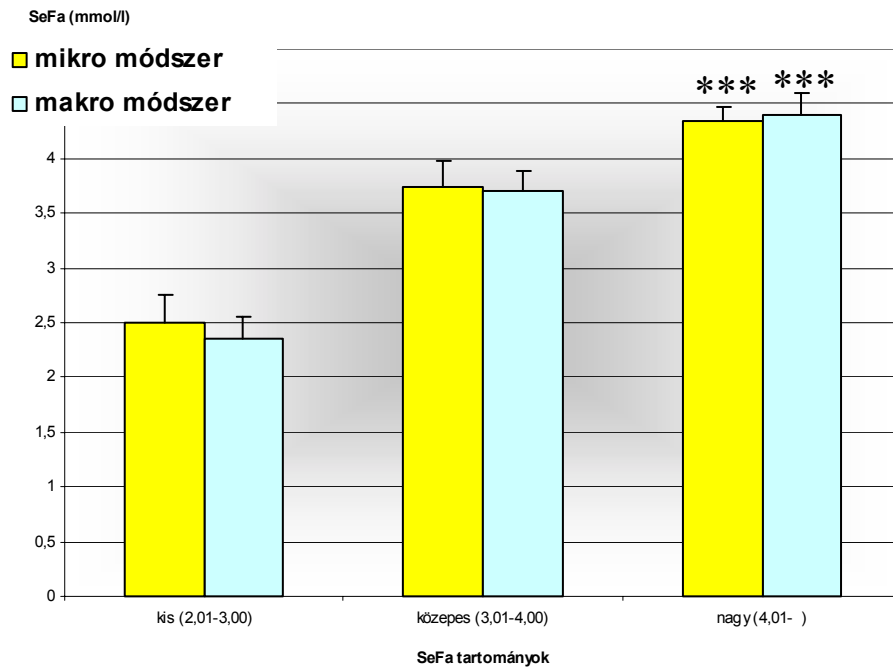
A  $-20\text{ °C}$ -on történt három mérés eredményében nem találtunk lényegi különbséget az egy napos, három napos és az egy hetes vérminták vizsgálatakor ( $5,17\pm 0,73$ ,  $5,35\pm 0,80$ ,  $5,96\pm 0,58$ ).

Így a GHb esetében mindenképpen a friss vérből történt analízis javasolható, ezért vizsgálataink során mi is így jártunk el.

Bár eredményeink szerint a SeFa mérést különböző tárolási formák után is hitelesen lehet végezni, vizsgálataim során törekedtem a friss vérből történő analízisre.

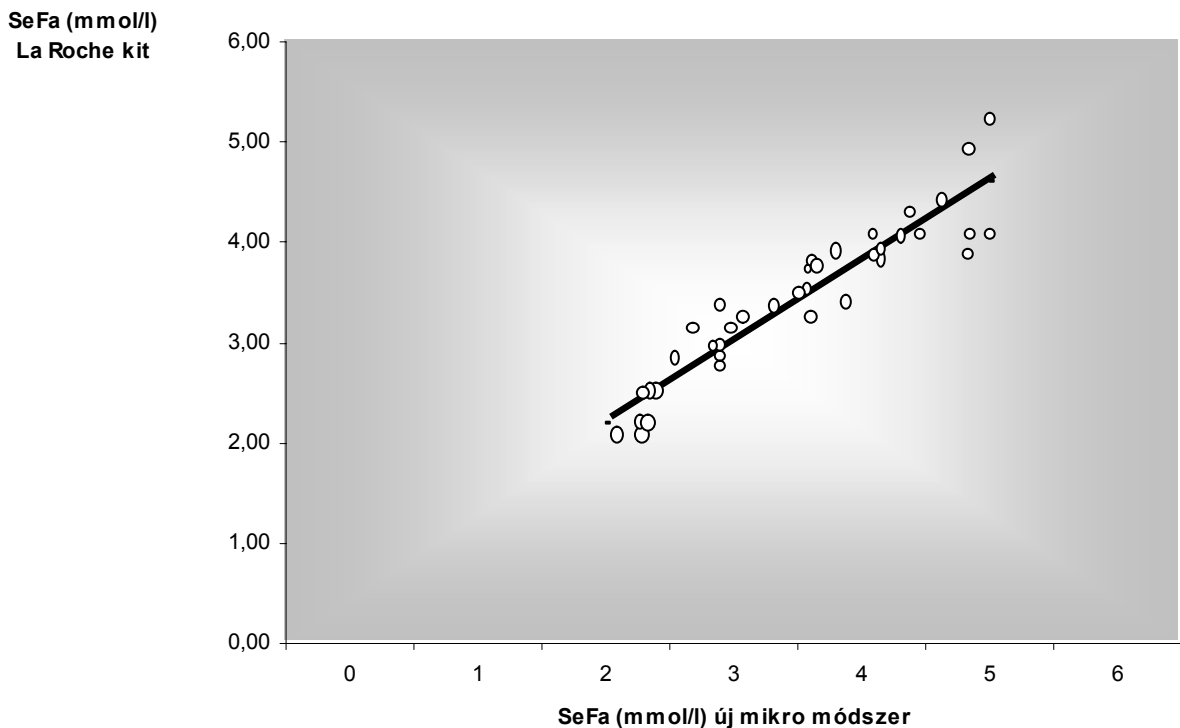
#### 4.1.2. Plazma fruktózamin egy új mérési metodikájának beállítása

A 8. ábra a vizsgált 39 humán vérplazma kis-, közepes- és nagy SeFa tartomány szerint csoportosított n=13-13 plazma SeFa átlagai közötti igen jó megfelelést mutatja ki a két módszernél, az alacsony, normál, és magas SeFa-val rendelkező (diabetes-es) egyének csoportjai között egyaránt.



8. ábra: A makro és a mikro (új) SeFa mérési módszerének összehasonlítása, három SeFa tartományban ( $p < 0,001$ )

A 9. ábra az összes ( $n=39$ ) humán plazma minta szérumban fruktózamin koncentrációiban a LaRoche kit módszerrel és ELISA lemezen végzett új mikromódszerünkkel két paralellben történő mintafelvitellel mutatott igen szoros korrelációt ( $r=0,942$ ) ( $p < 0,001$ ), valamint a regressziós egyeneshez való jó illeszkedést ábrázolja és számszerűsíti. Három párhuzamos mérés esetén még szorosabb:  $0,972$  volt a korreláció.



9. ábra: Humán plazmák ( $n=39$ ) SeFa koncentrációi, La Roche kit módszerrel (y tengely) és az új mikromódszerrel (ELISA lemez)  $y = 0,8124x + 0,6477$

Saját készítésű reagensünk módot nyújt arra, hogy hagyományos kémcsőreakcióban is kivitelezhető legyen a mérés. Ennek során 2000 µl reagenshez 200 µl plazmát egyenként pipetázva az egyszerűbb műszerezettségű, de még fotométerrel rendelkező, kisebb kihasználtságú laboratóriumok számára is elérhetővé válik a SeFa meghatározása. Jelen disszertáció SeFa méréseinél is ezt a módszert alkalmaztam, hiszen minden esetben elegendő mennyiségű vérminta állt rendelkezésemre.

A módszer kivitelezhetőségét emlősállatokon is teszteltük. Az először vizsgált humán minták szoros korrelációja jól egyezett a hasonlóan vizsgált állati (szarvasmarha, kutya, nyúl és ló) két módszer közötti  $r=0.93-0.97$  értékeivel.

A módszer hibáját, a reprodukálhatóságot számos módon és alkalommal vizsgáltuk. A mérési sorozaton belül és a mérési sorozatok között a minták reprodukálhatósága alig tért el. Humán mintákon bizonyítottuk be, hogy a két módszerrel végzett eredmények korrelációs értékei inkább a felvitt mintaparallelek számától függenek: 3 párhuzamos esetén kaptunk 0,97 korrelációs értéket, de még a két paralellben történő vizsgálat 0,94-es korrelációs értéke is igen szoros és megbízható értékelést tesz lehetővé.

A variációs koefficiens (CV%) minden plazmamintára nézve 3-3 paralell vizsgálat eredményéből számoltuk ki, amely általánosan 2,5 % alattinak bizonyult. Ha az egyes minták két módszerrel történő meghatározásának mérési eredményeit hasonlítottuk össze, az eredmények páronként 0,30-2,63 %-ban tértek el egymástól, az alacsony, a normális és a magas (diabetes-es) vérglükózsinttel rendelkező humán egyéneknél, illetve az állati mintákban is.

Így kimondható, hogy az új automatizált mikroeljárás eljárás gyors, pontos, jól reprodukálható és relatíve olcsó, főleg pontos recept szerinti saját reagens használata esetén.

Eszerint a humán diabetes kontrollvizsgálata, ill. a többi emlős szénhidrát metabolizmusának nyomonkövetése könnyebbé, egyszerűbbé válik, és ezáltal jobban hozzáférhetővé minden szükséges esetben (OPPEL és mtsai., 2000, OPPEL et al., 2000).

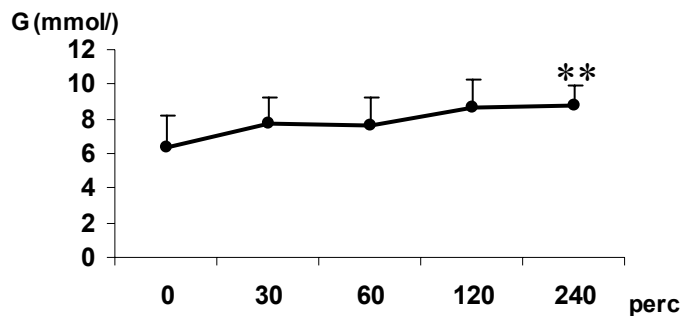


## 4.2. Saját vizsgálatok

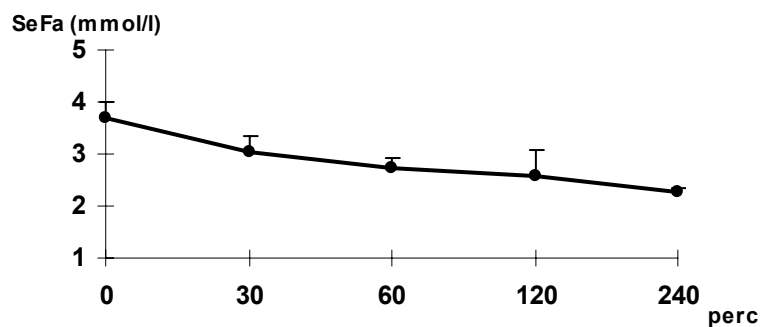
### 4.2.1. A házinyúl szimpatoadrenális izgalmának vizsgálata

#### 4.2.1.1. Eredmények

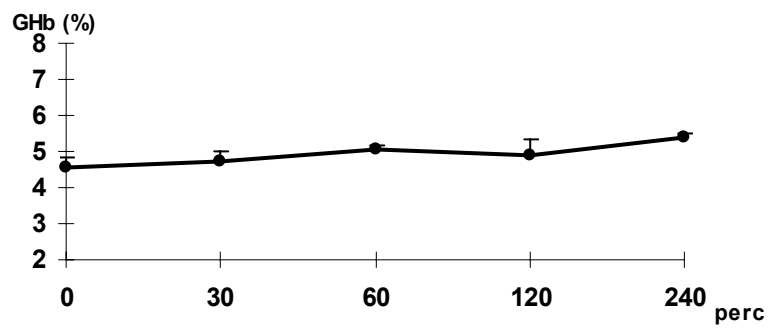
A kísérlet 0., 30., 60., 120., és 240. percében vett vérminták vérglükóz értékeit az *10. ábra* mutatja be. Az ugyanezekben az időközökben mért szérum fruktózamin értékeket a *11. ábra*, a glikált hemoglobin értékeket pedig a *12. ábra* szemlélteti. A mért vérparaméterek értékeit a *6. táblázat* mutatja meg.



*10. ábra:* A nyulak vérplazma glükóz koncentrációjának értékei az ismételt vérvételek hatására (n=5) (\*\* p<0,01)



**11. ábra: A nyulak vérplazma szérum fruktózamin koncentrációjának értékei az ismételt vérvételek hatására (n=5)**



**12. ábra: A nyulak vérplazma glikált hemoglobin szintjének alakulása az ismételt vérvételek hatására (n=5)**

A glükóz értékek a kísérlet alatt az „elvárt” módon változtak (10. ábra), ami szignifikáns emelkedést ( $p < 0,01$ ) jelent a 0. percben vett vérminta glükóz értéke és a 240. perc vércukor értéke között.

A vizsgálat alatt a vércukor értéke folyamatos növekedést mutatott, bár a 60. percben kismértékben vissza esett ( $7,59 \pm 1,61$ ), de a 30. perchez eredményhez képest ( $7,76 \pm 1,42$ ) a szórásokat is figyelembe véve, a különbség nem számottevő.

A vizsgált nyulak kiindulási vércukor értékének átlaga  $6,31 \pm 1,89$  mmol/l volt. A legmagasabb vércukor értéket a 240. percben mértük, mely átlagosan 8,82 mmol/l volt.

A SeFa fokozatos csökkenést mutat a kísérlet 240 perce alatt (11. ábra). A kiindulási  $3,69 \pm 0,31$  mmol/l-es érték a kísérlet végére  $2,26 \pm 0,09$  mmol/l-re csökkent.

A glikált hemoglobin értékei (12. ábra)  $4,56 \pm 0,30\%$  (0. perc),  $4,73 \pm 0,29$  (30. perc) és  $5,04 \pm 0,12\%$  (60. perc), igen kismértékű ingadozást mutatnak az első órában, ehhez képest minimális csökkenést mutat a második óra végére ( $4,91 \pm 0,40$ ) és csak ezután a 240. percre emelkedik kissé tovább ( $5,41 \pm 0,09$ ). A mért értékek között szignifikáns különbség nem mutatható ki.

6. táblázat: A nyúl egyes vérparamétereinek alakulása a kísérlet alatt (n=5)

perc	Ht (l/l)	Hb (g/l)	G (mmol/l)	TP (g/l)	Alb (g/l)	Alb (%)	SeFa (mmol/l)	GHb (%)
0 x	0,32	110,10	6,31	56,44	32,11	57,06	3,69	4,56
± SD	0,03	33,00	1,89	3,59	0,61	3,36	0,31	0,3
30 x	0,32	101,20	7,76	53,71	34,10	63,70	3,02	4,73
± SD	0,03	44,21	1,42	3,79	3,62	7,78	0,32	0,29
60 x	0,32	93,03	7,59	52,60	34,41	65,41	2,72	5,04
± SD	0,02	23,08	1,61	2,31	4,48	8,79	0,20	0,12
120 x	0,31	85,23	8,65	49,81	33,16	66,53	2,58	4,91
± SD	0,01	10,82	1,67	2,69	3,03	4,09	0,48	0,40
240 x	0,25	78,02	8,82	47,33	30,72	64,90	2,26	5,41
± SD	0,01	52,04	1,13	0,60	0,51	0,25	0,09	0,09

#### 4.2.1.2. Értékelés, megbeszélés

A vizsgálat során tapasztalt jelentős vércukorszint-emelkedés ( $p < 0,01$ ) a vérvételi stressz, pontosabban a szimpatoadrenális rendszer izgalmi állapotának következményeként magyarázható. Ez felhívja a figyelmet arra, hogy különösen a külső behatásokra érzékeny állatfajoknál, mint esetünkben a nyúl, a szénhidrátmetabolizmus ellenőrzésére a vércukor önmagában nem megbízható paraméter. Ezt a megállapítást támasztja alá KNUDTZON (1984) vizsgálata, miszerint a nyúlnál a vérvétellel járó behatások emelik az állat vércukorszintjét, ami a vérvétel után 2 órával áll vissza a normál értékre, azonban ő csak egy vérvétel hatását vizsgálta e paraméterre.

A szérumban fruktózamin szintek alakulása (11. ábra) az előbbi alapon nehezen értelmezhető. SeFa-ra vonatkozóan irodalmi adatot ebben az összefüggésben nem találtunk. Saját elképzelésünk a következő:

A SeFa  $3,69 \pm 0,31$  mmol/l-ről  $2,26 \pm 0,09$  mmol/l-re történő folyamatos (n.s.) csökkenése alapján látszólag nem értelmezhető a szérumban fruktózamin vegyület a vérglükóz szintet stabilan jelző faktorként. Hiszen bár a plazmafehérjék, illetve a glükózzal legnagyobb arányban kapcsolatot létesítő albumin felezési ideje nyúlban jóval kisebb a nagy testű állatokra jellemző 19-21 napos intervallumnál, de nyúlban is a fehérje élettartama alatt (5-10 napig) mindenképpen stabilan fenn kellene maradjon az azonos szintű kapcsolat (egy 240 perces vizsgálati periódusban feltétlenül).

A fentiek ismeretében jól magyarázható a SeFa értékek változása, amennyiben a Ht értékre korrigáljuk azokat. A kísérlet 4 órája alatt ugyanis az  $0,32$  l/l-ről  $0,25$  l/l-re csökkent.

Ez azt jelenti, hogy a SeFa mmol/l koncentrációja azért csökkent, mert a molekulák egy nagyobb plazmatérben oszlottak meg, azaz a vér „felhígult”.

A glikált hemoglobin mért értékeinek (12. ábra) nagymértékű stabilitása valószínűleg főleg a nyúlfaj 50 napos vörösvérsejt-élettartamával (VETÉSI, 1970) illetve az ahhoz köthető stabil hemoglobin - glükóz kapcsolattal magyarázható.

A fentiekben leírt Ht értékre való SeFa korrekció elvét itt nem kell követnünk, tehát ez nem kérdőjelezi meg a GHb stabilitását. Hiszen annak mérőszáma, azaz a glikált Hb molekulák%-a az összes Hb molekulán belül a véresejthemolizátumból mérendő. Ezt nem befolyásolja a plazmatér változása. Sőt, még nagyobbá válik a vérglükóz növekedése, hiszen e mmol/l-ben megadott paramétert is korrigálnunk kellene a plazmatér növekedése miatt.

Hozzájárul a GHb stabilitásához végül az is, hogy a nyúlfaj vörösvérsejtjeinek átlagosnál kisebb a glükózpermeabilitása (BELL, 1971, HIGGINS, 1982), így lassabb cukorfelvételt eredményez még egy jelentősen megemelkedett plazmaglükózkészlet esetén jelentkező „glükózinkubáció” alatt is.

#### 4.2.2. A házinyúl életkor szerinti vizsgálata, különböző beltartalmi értékű tápok etetésekor, egyidejűleg a szérum fruktózamin és a vérglükóz közti korrelációk megállapítása

##### 4.2.2.1. Eredmények

Az 7. táblázat a normál hizótáppal etetett anyanyulak (16 % nyersfehérje, 9,5 MJ/kg DE) vérparaméter értékeit mutatja be, a megtermékenyítéstől (1. hét) az ellésen át (5. hét) az elválasztásig (9. hét), ill. még ezt követően is a 12. hétig vizsgálva (n=5-5-5). A 8. táblázatban lévő eredmények az ugyanezen időszakban mért adatokat tüntetik fel anyanyúltápot fogyasztó anyákban (18,6 % fehérje, és 10,5 MJ/kg DE), míg a 9. táblázat anyanyulai emelt energiaszintű nyúltápot (18 % fehérje, 12,0 % MJ/kg) fogyasztottak (n=5-5-5).

7. táblázat: A normál hizótáppal etett anyanyulak vérparaméter értékei (n=5-5-5)

Vérvétel időpontja	Ht (l/l)	Hb (g/l)	Alb (g/l)	Alb (%)	TP (g/l)	SeFa (mmol/l)	G (mmol/l)	GHb(%)
1 hét x ± SD	0,40 0,02	142,88 11,72	32,75 6,81	62,55 15,14	53,44 9,12	2,51 0,95	7,63 2,99	3,76 1,63
2 hét x ± SD	0,40 0,01	144,80 6,32	27,02 0,41	43,97 3,34	61,78 5,47	5,41 0,68	7,35 2,32	4,05 0,12
3 hét x ± SD	0,37 0,04	146,62 27,04	32,30 0,61	55,15 3,94	58,78 3,83	3,43 0,93	7,00 2,02	3,15 1,05
4 hét x ± SD	0,36 0,04	129,87 25,75	30,22 0,82	48,40 2,01	62,94 3,78	4,57 0,76	4,46 0,67	3,25 1,3
5 hét x ± SD	0,33 0,03	132,66 8,64	28,32 0,91	55,26 2,59	51,32 2,53	2,51 0,43	7,23 1,96	3,47 0,09
6 hét x ± SD	0,36 0,04	135,46 20,07	31,73 4,72	55,66 21,49	61,19 15,77	3,81 0,31	6,64 1,86	3,00 0,05
7 hét x ± SD	0,34 0,02	126,84 8,74	27,52 4,25	48,43 6,45	56,74 3,95	3,12 0,63	5,62 1,79	2,85 0,7
9 hét x ± SD	0,33 0,05	95,29 8,34	29,28 0,26	48,87 5,04	60,40 6,25	3,14 0,36	6,93 0,72	3,05 0,04
12 hét x ± SD	0,33 0,01	127,06 11,01	27,05 1,83	52,09 4,90	52,06 2,41	4,11 2,74	5,37 1,78	3,36 0,8

8. táblázat: Az anyanyultápot fogyasztó anyanyulak vérparaméter értékei (n=5-5-5)

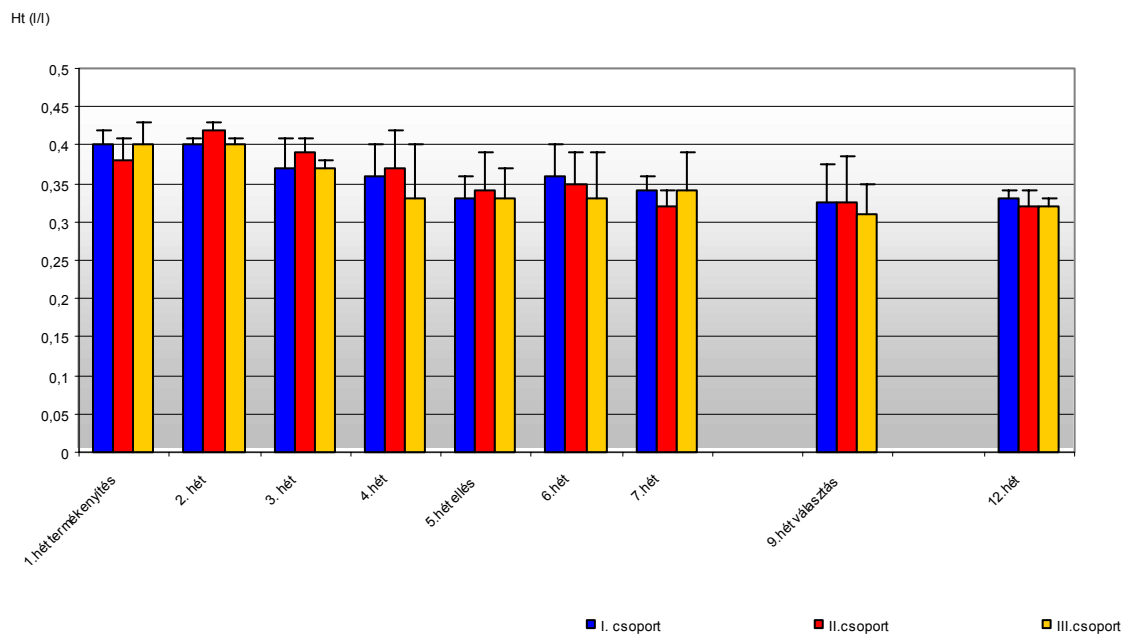
Vérvétel időpontja	Ht (l/l)	Hb (g/l)	Alb (g/l)	Alb (%)	TP (g/l)	SeFa (mmol/l)	G (mmol/l)	GHb(%)
1 hét x ± SD	0,38 0,03	143,58 9,64	32,03 2,06	46 4,5	70,35 10,13	3,20 0,58	6,54 0,71	4,53 0,06
2 hét x ± SD	0,42 0,01	156,83 14,57	18,09 15,62	44,52 2,1	42,21 29,36	3,00 2,56	5,67 0,73	3,98 0,4
3 hét x ± SD	0,41 0,01	161,15 2,05	30,87 1,16	50,27 5,86	64,79 9,86	2,91 0,24	5,34 1,79	3,47 0,62
4 hét x ± SD	0,36 0,07	139,53 4,33	31,08 1,27	49,21 2,91	61,27 2,94	3,56 0,58	5,68 1,75	3,94 0,07
5 hét x ± SD	0,34 0,04	136,76 5,35	29,89 1,07	54,02 4,2	55,66 5,68	3,12 0,73	7,00 0,97	3,25 0,65
6 hét x ± SD	0,35 0,06	124,35 23,55	29,40 1,49	43,84 5,79	68,21 11,56	4,32 0,75	5,73 0,92	4,29 0,43
7 hét x ± SD	0,32 0,05	112,58 19,45	27,86 2,03	49,49 7,67	57,37 9,35	3,20 0,79	5,06 0,09	4,08 0,96
9 hét x ± SD	0,33 0,04	88,13 5,98	28,44 2,11	40,91 5,89	69,86 4,92	3,23 0,27	5,755 0,32	4,09 0,87
12 hét x ± SD	0,34 0,01	105,27 13,89	27,14 2,46	47,11 10,88	50,10 5,13	4,70 2,23	6,00 1,77	3,99 0,43

9. táblázat: Az emelt energiaszintű nyúltápot fogyasztó anyanyulak vérparaméter értékei (n=5-5-5)

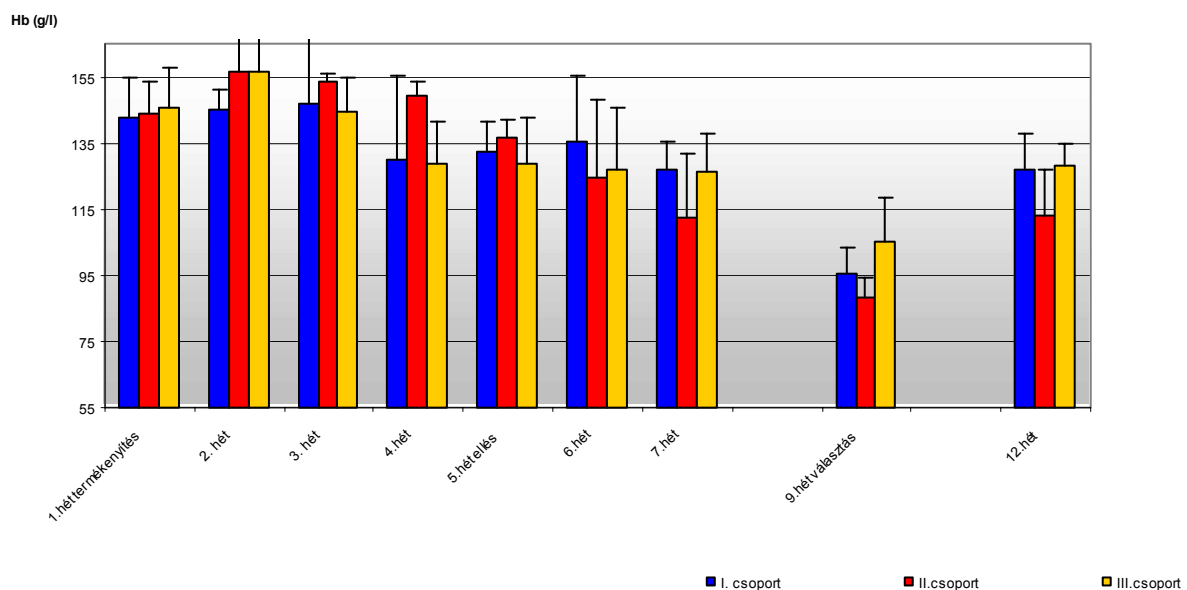
Vérvétel időpontja	Ht (l/l)	Hb (g/l)	Alb (g/l)	Alb (%)	TP (g/l)	SeFa (mmol/l)	G (mmol/l)	GHb(%)
1 hét x ± SD	0,40 0,03	145,76 12,14	30,52 1,83	51,72 5,32	59,67 6,13	2,74 0,68	5,65 0,54	3,66 0,58
2 hét x ± SD	0,40 0,01	156,82 10,51	27,18 0,71	41,56 4,37	65,84 5,79	3,96 0,58	6,06 0,71	3,8 0,54
3 hét x ± SD	0,37 0,02	144,28 10,26	32,15 0,91	55,21 3,02	58,23 4,61	2,88 0,86	5,76 0,70	3,97 0,04
4 hét x ± SD	0,33 0,05	128,82 12,59	30,61 0,49	51,88 4,69	59,04 1,26	3,20 0,34	4,16 0,73	4,05 0,09
5 hét x ± SD	0,33 0,05	128,98 13,82	29,63 1,34	42,66 4,89	55,07 5,23	3,27 0,79	6,49 1,81	3,69 0,58
6 hét x ± SD	0,33 0,04	127,02 18,49	29,66 1,94	51,27 2,95	57,99 4,47	4,57 2,68	5,95 0,30	3,46 0,21
7 hét x ± SD	0,34 0,02	126,32 11,49	28,02 1,11	46,38 5,57	61,07 7,18	3,43 0,77	5,22 0,69	4,08 0,23
9 hét x ± SD	0,31 0,06	105,21 13,20	29,08 2,05	48,03 1,62	60,55 4,07	2,95 0,36	5,86 0,68	3,98 0,64
12 hét x ± SD	0,33 0,02	128,24 6,51	27,49 1,17	50,85 3,67	54,18 2,86	3,62 0,65	4,48 1,45	3,84 0,31

A következő ábrák paraméterenként együtt mutatják be a három csoport értékeit.

Az 13. ábra a hematokrit, a 14. ábra a hemoglobin értékeit tartalmazza. Mindkét paraméter értékei a kísérlet kezdetén a legmagasabbak, majd az elléskor egy jelentősebb csökkenés következik be, és a legalacsonyabb értékek az elválasztás idejére alakulnak ki.

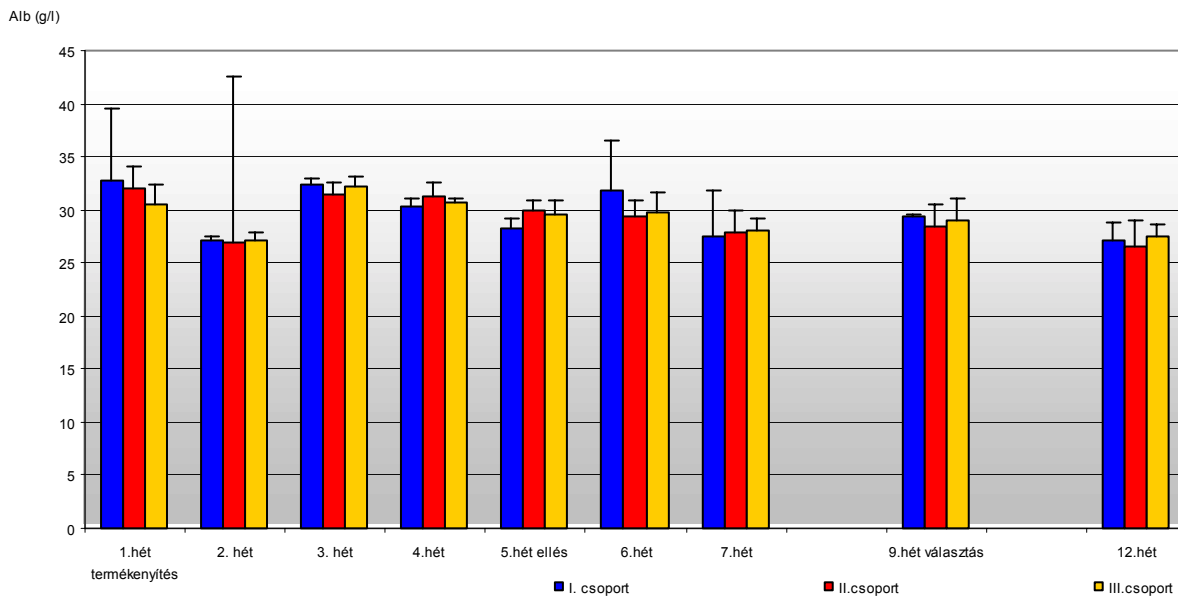


13. ábra: Az anyanyulak csoportonkénti hematokrit átlagértékei (n=5-5-5)

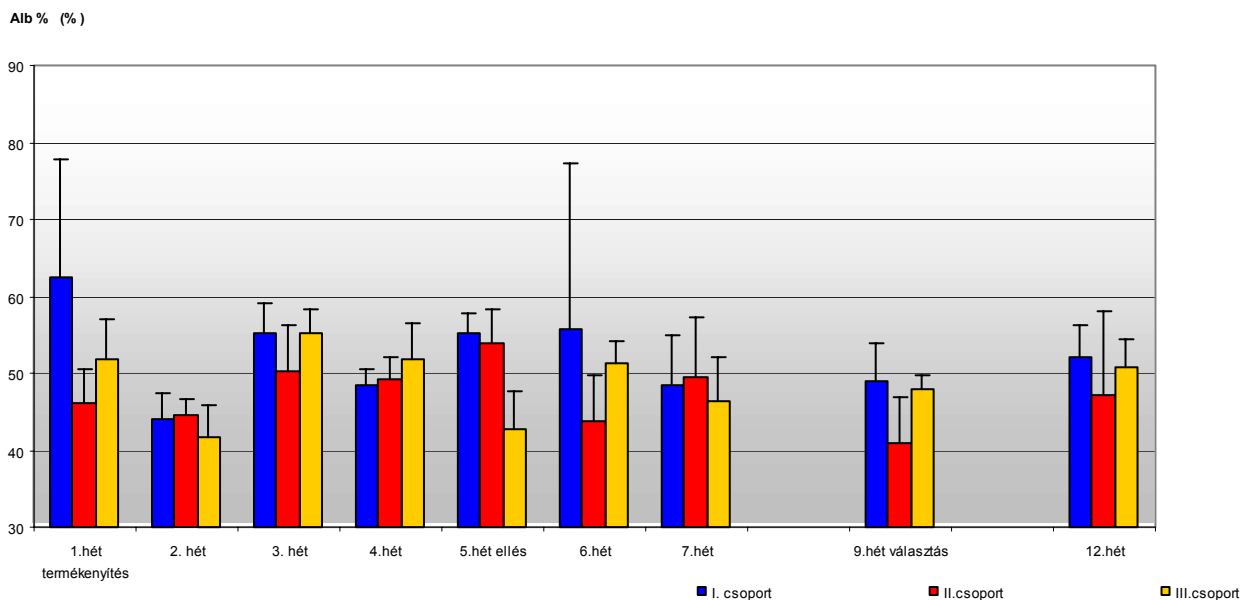


14. ábra: Az anyanyulak csoportonkénti hemoglobin átlagértékei (n=5-5-5)

A 15., 16., és 17. ábrában bemutatott albumin, albumin % és összfehérje értékek is a Ht és Hb alakulásának tendenciáját követik, azzal a különbséggel, hogy már a 2. héten egy jelentősebb szintcsökkenés következik be.

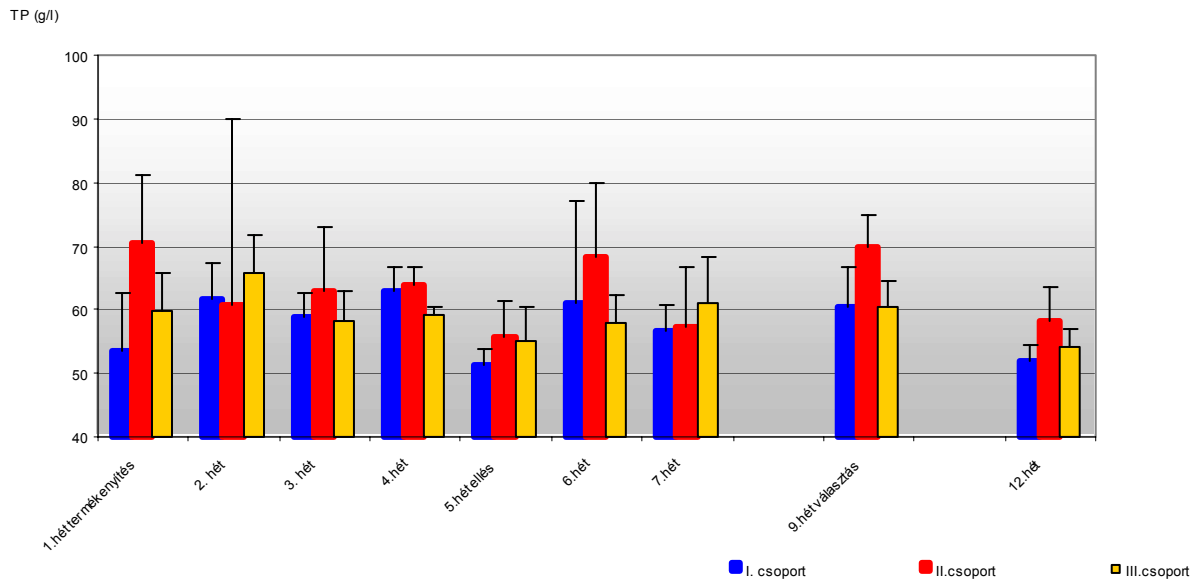


15. ábra: Az anyanyulak csoportonkénti albumin átlagértékei (n=5-5-5)



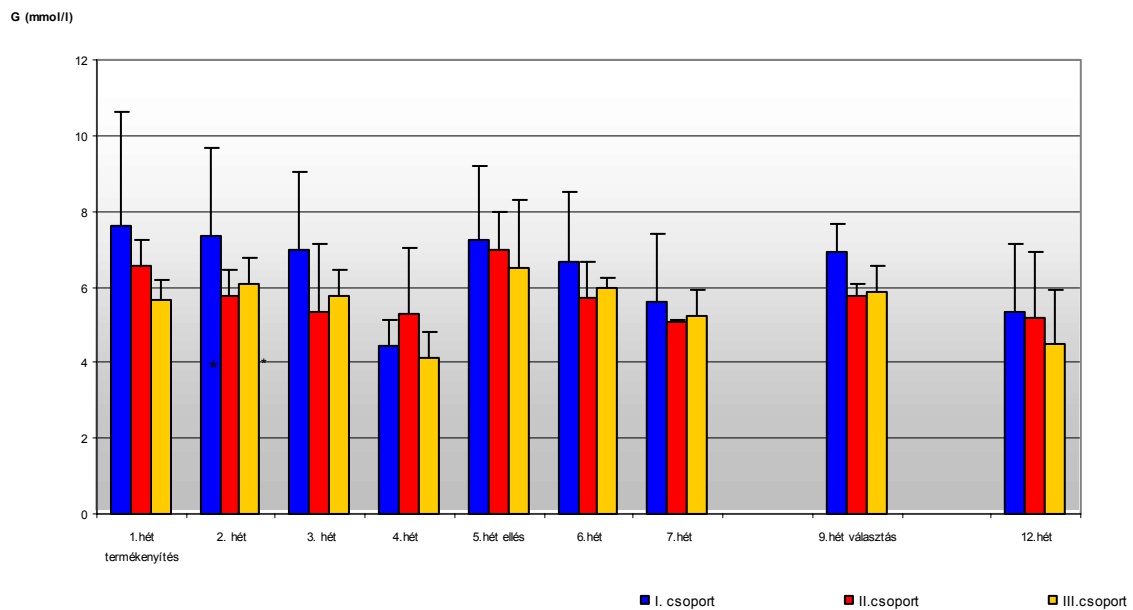
16. ábra: Az anyanyulak csoportonkénti albumin % átlagértékei (n=5-5-5)



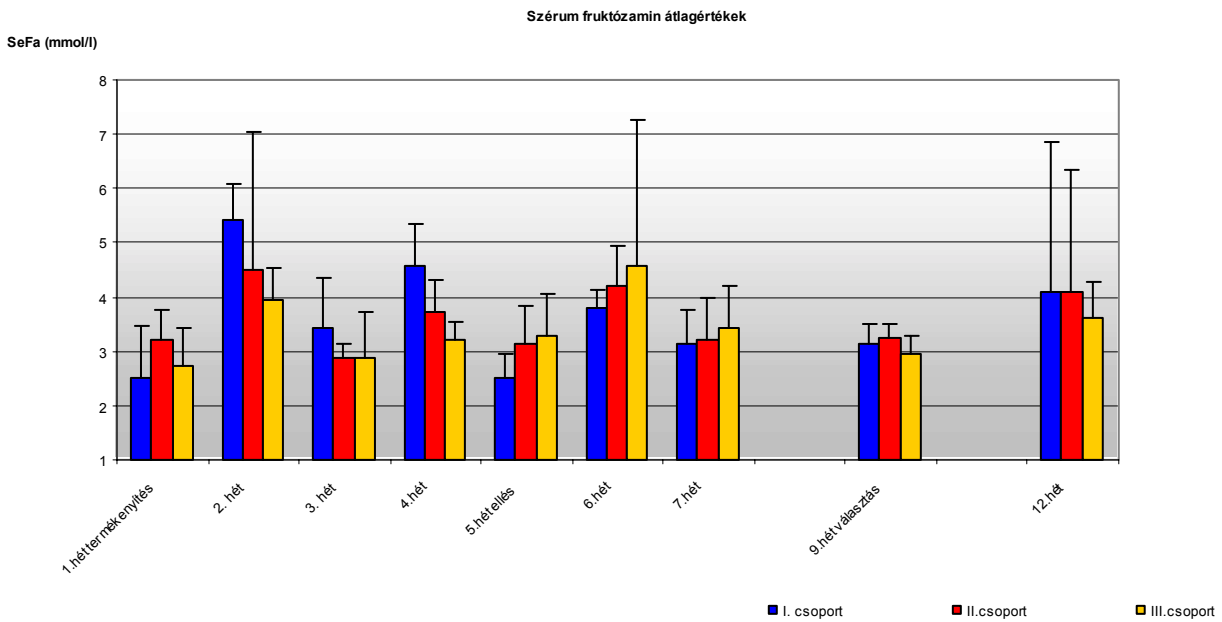


17. ábra: Az anyanyulak csoportonkénti összfehérje átlagértékei (n=5-5-5)

A szénhidrátparaméterek közül a vérglükóz (18. ábra) drasztikus csökkenése az ellés előtti hétre esik. Ugyanez a csökkenés a SeFa esetében (19. ábra) az ellés idejére tehető.



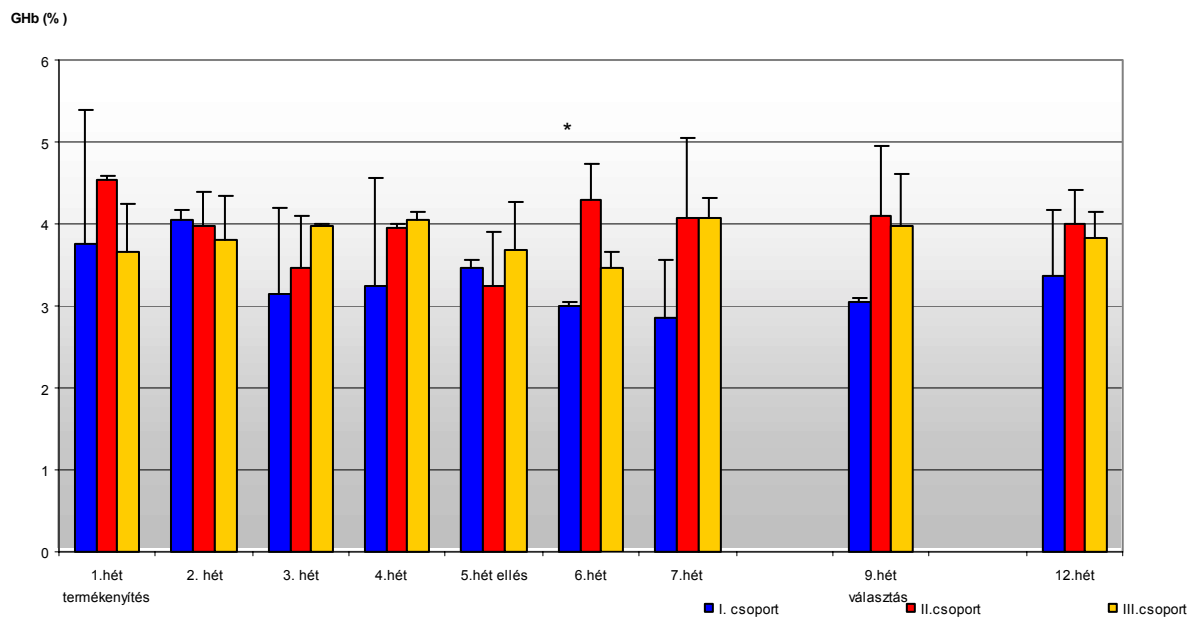
18. ábra: Az anyanyulak csoportonkénti glükóz átlagértékei (n=5-5-5) (\* p<0,05)



19. ábra: Az anyanyulak csoportonkénti szérum fruktózamin átlagértékei (n=5-5-5)

A vérglükóz és a SeFa értékei a III. kísérleti csoportban voltak tendenciájukban a legalacsonyabbak. A SeFa értékek mindhárom csoportban a 2. 4. és 6. héten voltak magasabbak a többi vérvételi időponthoz képest (19. ábra). A vérglükóz (18. ábra) ellés előtti értékei ezért ekkor a legalacsonyabbak (4,46±0,67 I. csoport p<0,05, 5,68±1,75 II. csoport p<0,1, 4,16±0,73 III. csoport p<0,05. A legmagasabb vércukorértékeket közvetlenül a fialás után mértük (7,23±1,96 I.csoport, 7,00±0,97 II. csoport és 6,49±1,81 III. csoport).

A vizsgálat alatti GHb szintek változásait csoportonként ábrázolva a szórásokkal együtt a 20. ábra mutatja be.

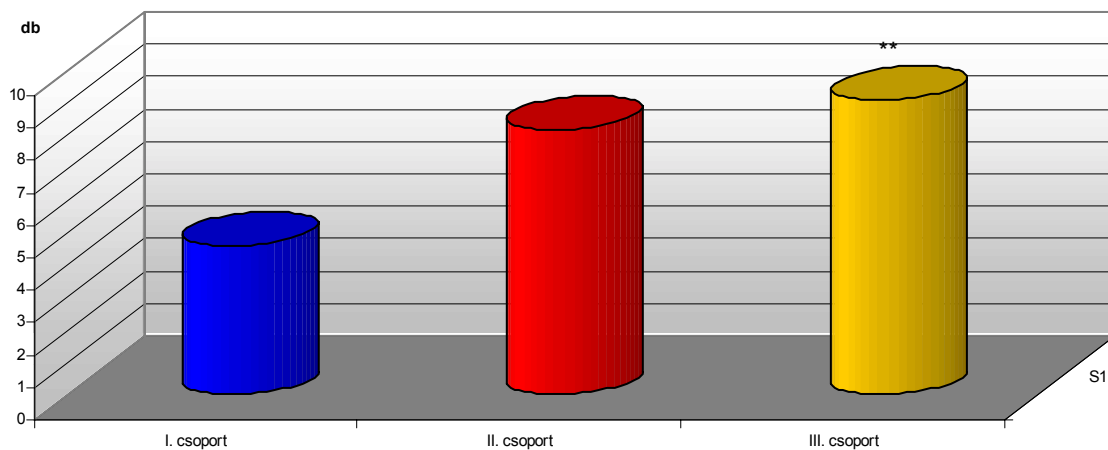


20. ábra: Az anyanyulak csoportonkénti glikált hemoglobin átlagértékei (n=5-5-5) (\*p<0,05)

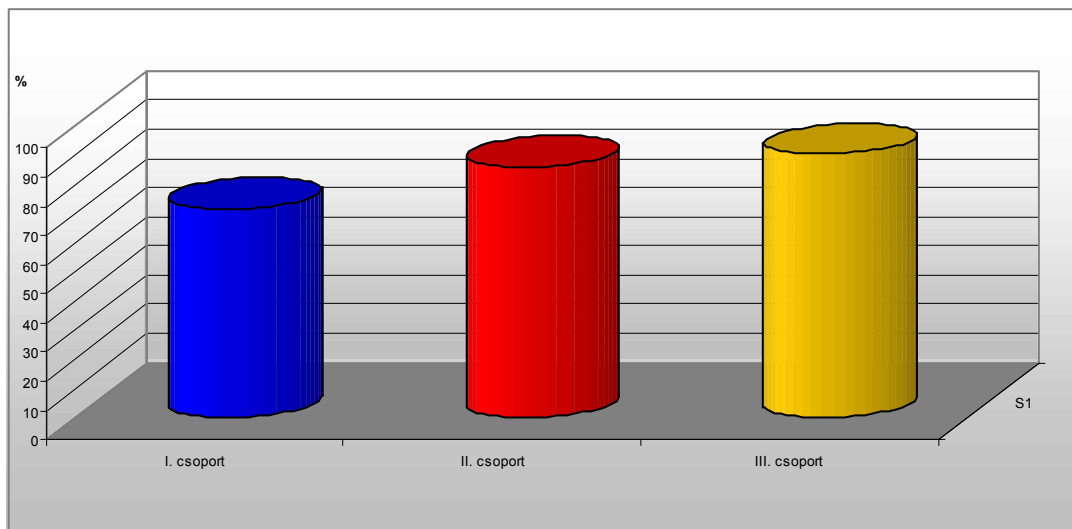
A glikált hemoglobin értékek (20. ábra) az I-es csoportban az ellést követő második héten nem csökkentek le ( $2,85 \pm 0,70$ ) szignifikánsan. A legmagasabb értéket ennél a csoportnál az első héten mértünk ( $3,76 \pm 1,63$ ). A II-es csoportnál szintén az első héten volt legmagasabb a vér glikált hemoglobin szintje ( $4,53 \pm 0,06$ ), viszont a legalacsonyabb értéket az ellés napján mértük ( $3,25 \pm 0,65$ ). Ez az érték a szórást is figyelembe véve az I-es csoport legmagasabb ( $3,76 \pm 1,63$ ) értékének tartományába esik. Az ellés utáni héten (6.hét) a II-es csoport GHb értékei jelentősen megnövekedtek ( $4,29 \pm 0,43$ )  $P < 0,05$ , majd a 12. hétig közel azonos szinten maradtak ( $4,08 \pm 0,96$  (7.hét),  $4,09 \pm 0,87$  (9.hét),  $3,99 \pm 0,43$  (12.hét)).

A III. csoportnál volt a legkevésbé szembetűnő a GHb értékek közötti különbség a vizsgálat időtartama alatt. A legmagasabb érték az ellést megelőző héten ( $4,05 \pm 0,09$ ) és az ellést követő második héten volt mérhető ( $4,08 \pm 0,96$ ). Az elléskor illetve az ellést követő első héten csökkentek le, –ugyan nem szignifikánsan– kismértékben az értékek ( $3,69 \pm 0,58$  (5.hét-ellés) és  $3,46 \pm 0,21$  (6.hét)).

A legnagyobb különbségeket a három csoport között az általunk vizsgált tenyésztési eredményeket bemutató 21., és 22. ábrák mutatják, ahol az élve maradt szopósok csoportonként %-ban, és az átlagos alomszám (db) szerint kerülnek bemutatásra.



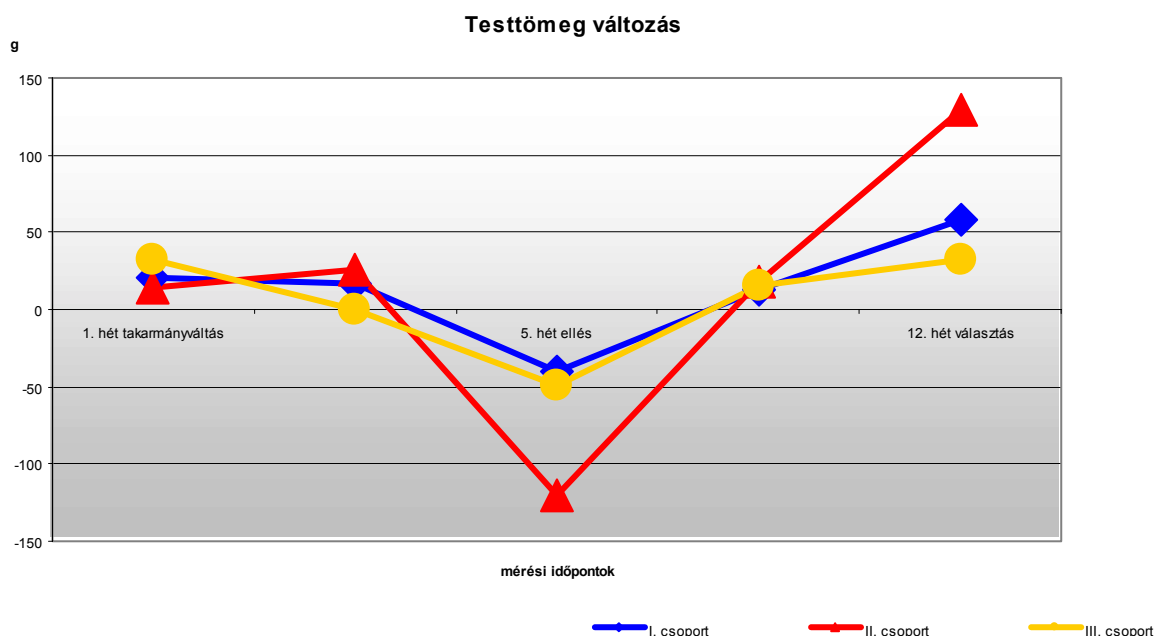
21. ábra: A lefialt anyanyulak csoportonkénti átlagos alomszáma (n=5-5-5)



22. ábra: A vizgált csoportokban élve maradt szopósok száma (n=5-5-5) (\*\* p<0,01)

A III. csoport, mely az emelt energia szintű tápot fogyasztotta, az élve maradt szopósok %-ban is, és az anyánként számított darabszámban is a legkiválóbb (21. és 22. ábra) eredményeket érte el. Az átlagos alomszámban az I-es és III-as csoport között szignifikáns különbség mutatható ki (p<0,01).

A 23. ábra az anyanyulak testtömeg változásait ábrázolja a vizgált időszak alatt, amely az elléskor jelentősen lecsökkent, majd a választás idejére normalizálódott.



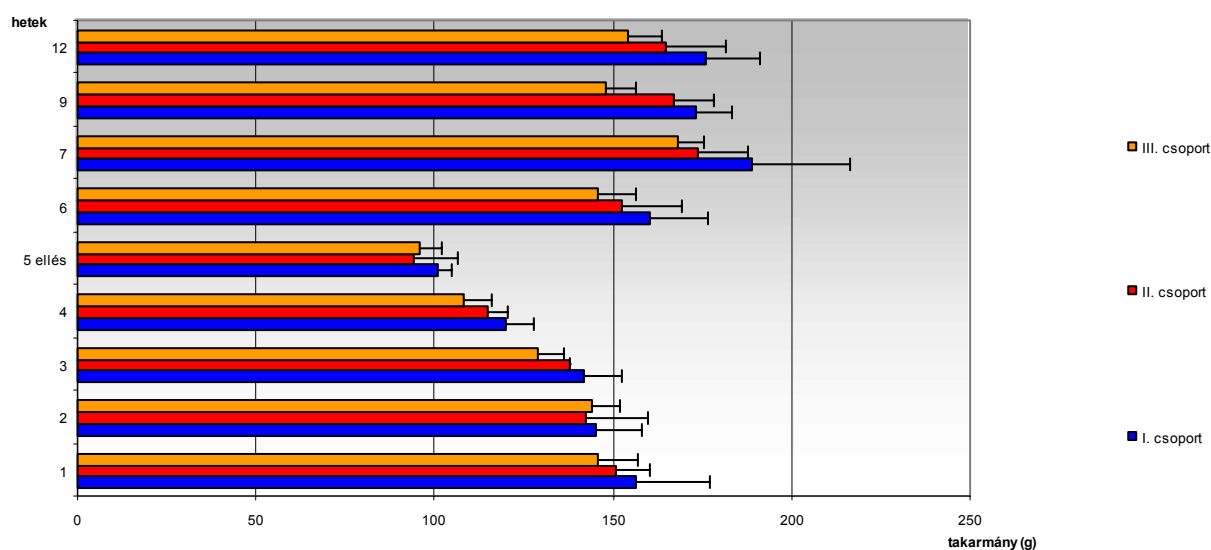
23. ábra: Az anyanyulak kísérlet alatti testtömegváltozása csoportonként (n=5-5-5)

Az anyák testtömeg változásai (23. ábra) is a III. csoportban voltak a legkiegyenlítettebbek, azaz az elléskor legkevésbé csökkentek, és már az ellés után nem sokkal (két héttel később) újból normalizálódtak, míg ugyanezt a másik két csoport a választás idejére (9.hét) mutatta.

A vérvételekkor takarmányvisszamérést is végeztünk melynek eredményeit a 10. táblázat számszerűen mutatja be, illetve grafikusan a 24. ábra szemlélteti.

10. táblázat: Az anyanyulak napi takarmányfogyasztásának csoportonkénti átlagai\* grammban megadva a kísérlet alatt (n=15) \*A mért mennyiségeket kerekítettük

	1. hét	2. hét	3. hét	4. hét	5. hét	6. hét	7. hét	9. hét	12. hét
I. csoport	156,50	145,00	142,00	120,00	101,00	160,50	189,00	173,00	176,00
szórás	20,46	13,09	10,38	7,83	3,96	16,09	27,21	10,50	14,87
II. csoport	151,00	142,50	138,00	115,00	94,00	152,30	174,00	167,00	165,00
szórás	9,33	17,40	8,92	5,24	12,67	16,80	13,97	11,33	16,77
III. csoport	146,00	144,00	129,00	108,00	96,00	146,00	168,00	148,00	154,00
szórás	10,96	8,12	6,94	7,78	5,81	10,60	7,55	8,48	9,61



24 ábra: Az anyanyulak átlagos napi takarmányfogyasztása a kísérlet alatt (n=15)

Az anyanyulak fialását követően a szopósokat is vizsgálatunkba vettük 6 hetes korukig. A hetenkénti vérvételek laboratóriumi méréseinek számszerű adatait a 11. táblázat (I. csoport szopósai) a 12. táblázat (II. csoport szopósai) és a 13. táblázat (III. csoport szopósai) mutatja be.

11. táblázat: A szopósok egyes vérparamétereinek alakulása a kísérlet alatt (n=3) I. csoport  
I. csoport

Vérvétel időpontja	Ht (l/l)	Hb (g/l)	Alb (g/l)	Alb (%)	TP (g/l)	SeFa (mmol/l)	G (g/l)	GHb(%)	Súly(g)
1 nap x ± SD	0,42 0,02	136,22 12,20	27,35 7,47	56,75 9,31	48,19 7,38	10,66 0,76	7,15 2,81	< 2,5	0,07 0,00
1 hét x ± SD	0,32 0,04	128,02 27,02	39,36 4,55	98,42 6,32	39,99 4,44	3,90 0,64	10,72 4,41	2,90 0,78	95,00 8,60
2 hét x ± SD	0,29 0,04	97,27 9,45	20,09 2,26	50,86 3,98	39,52 4,41	6,52 2,03	5,83 0,70	2,85 0,54	190,00 13,22
4 hét x ± SD	0,32 0,08	77,39 21,36	21,27 1,87	60,77 12,67	35,50 10,26	4,19 1,21	8,90 1,32	3,57 1,56	383,33 36,82
6 hét x ± SD	0,32 0,00	116,23 5,08	25,67 1,75	61,29 6,19	41,88 4,49	3,16 0,40	4,76 0,79	4,60 0,19	1076,00 187,70

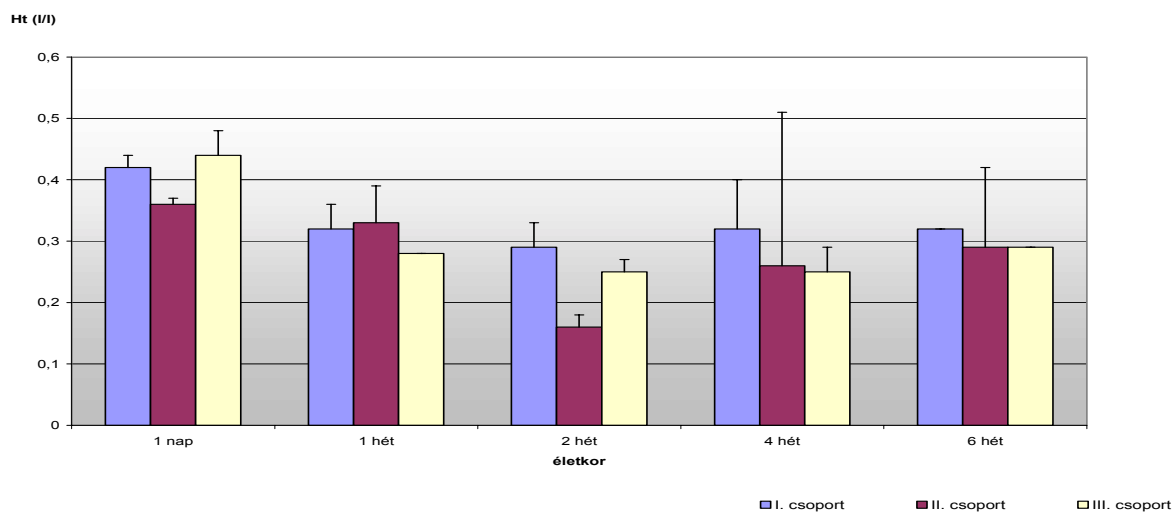
12. táblázat: A szopósok egyes vérparamétereinek alakulása a kísérlet alatt (n=3) II. csoport  
II. csoport

Vérvétel időpontja	Ht (l/l)	Hb (g/l)	Alb (g/l)	Alb (%)	TP (g/l)	SeFa (mmol/l)	G (g/l)	GHb(%)	Súly(g)
1 nap x ± SD	0,36 0,10	115,87 19,84	20,76 4,60	83,40 10,36	24,89 7,40	6,75 1,18	7,35 1,94	< 2,5	0,61 0,34
1 hét x ± SD	0,33 0,06	115,14 13,28	28,51 7,47	63,56 8,34	44,85 5,80	3,42 0,43	8,53 1,78	2,6 0,95	106,33 5,77
2 hét x ± SD	0,16 0,02	53,54 4,94	19,56 2,30	60,01 5,97	32,59 5,00	3,62 0,26	7,00 0,70	2,90 0,60	195,00 21,36
4 hét x ± SD	0,26 0,05	66,60 12,01	22,04 6,29	48,79 7,21	45,17 3,03	6,91 1,79	7,51 0,86	4,03 1,98	358,33 75,88
6 hét x ± SD	0,29 0,13	117,00 6,78	26,93 1,87	46,27 4,73	58,20 3,65	4,49 0,10	4,72 0,12	3,80 0,02	775,00 35,35

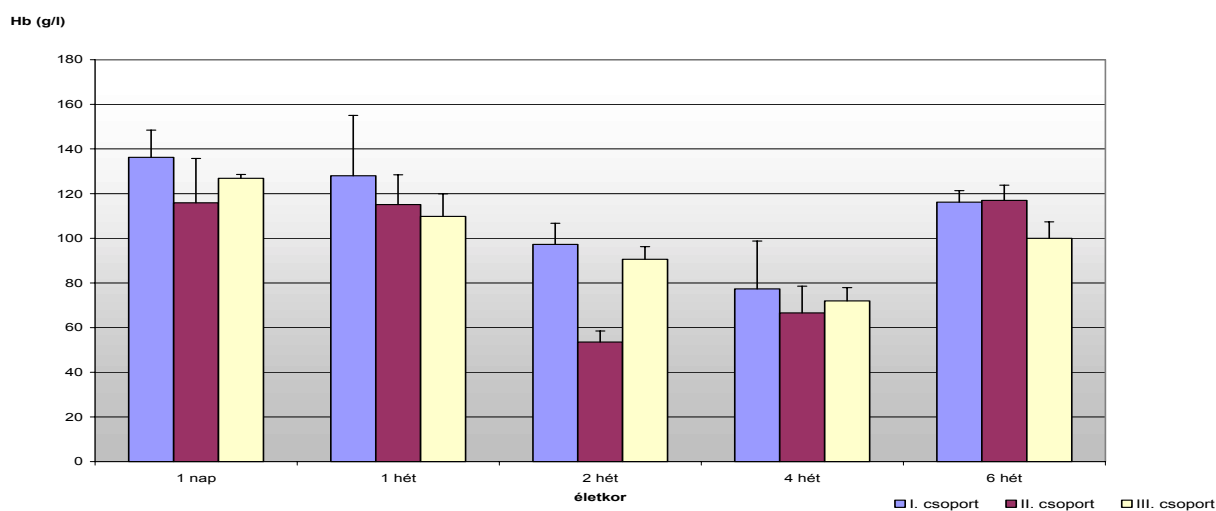
13. táblázat: A szopósok egyes vérparamétereinek alakulása a kísérlet alatt (n=3) III. csoport  
III. csoport

Vérvétel időpontja	Ht (l/l)	Hb (g/l)	Alb (g/l)	Alb (%)	TP (g/l)	SeFa (mmol/l)	G (g/l)	GHb(%)	Súly(g)
1 nap x ± SD	0,44 0,04	126,90 1,73	27,02 5,01	58,38 6,46	46,28 9,92	10,66 2,01	8,20 0,88	< 2,5	0,09 0,02
1 hét x ± SD	0,28 0,02	109,80 10,09	43,40 12,14	63,23 10,23	68,63 6,27	9,19 3,33	9,49 0,72	2,9 1,12	78,33 7,60
2 hét x ± SD	0,25 0,02	90,63 5,66	23,34 2,45	57,67 12,37	40,70 10,30	4,20 0,43	6,56 0,85	3,25 1,05	120,00 49,24
4 hét x ± SD	0,25 0,04	72,00 5,90	23,88 1,39	57,77 8,03	41,33 7,09	4,50 0,60	7,78 0,50	3,80 1,89	566,00 36,55
6 hét x ± SD	0,29 0,00	100,01 7,37	24,30 2,28	47,00 8,74	51,70 6,05	4,06 1,16	5,62 2,05	3,90 0,06	956,66 250,26

A szopósok Ht és Hb átlag értékeit grafikusan a 25. és 26. ábra szemlélteti.



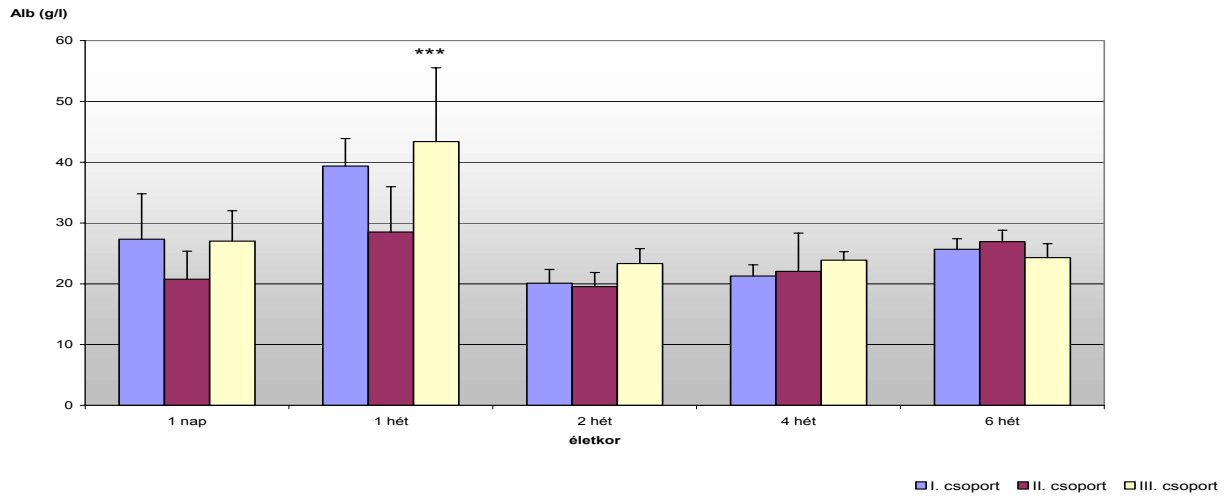
25. ábra: A szopósok csoportonkénti hematokrit átlagértékei (n=3-3-3)



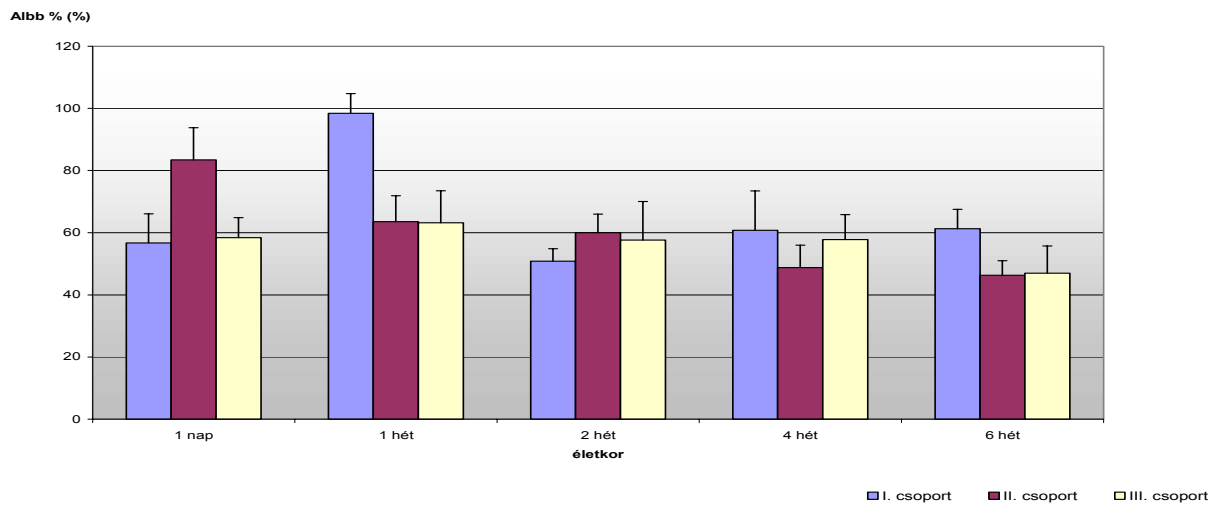
26. ábra: A szopósok csoportonkénti hemoglobin átlagértékei (n=3-3-3)

A legmagasabb hematokrit értékeket az egy napos szopósok vérmintáiból határoztuk meg ( $0,44 \pm 0,04$  l/l - III. csoport átlagértéke). A Ht mindhárom csoportban a második hétre csökken-le legjobban (25. ábra), legnagyobb mértékben a II-es csoportnál ( $0,16 \pm 0,02$  l/l)- utána pedig vissza áll az első héten mért tartományba, 0,28 és 0,32 l/l közé. A Hb szintén csökkenő tendenciát mutat mindhárom csoportban a 4. hétig, majd a hatodik hétre a születéskor mért szinthez hasonlóan alakul. A legmagasabb hemoglobin értéket az I-es csoportban ( $136,22 \pm 12,20$ ), a legalacsonyabbat a II-es csoportban ( $0,16 \pm 0,02$ ) találtuk (26. ábra).

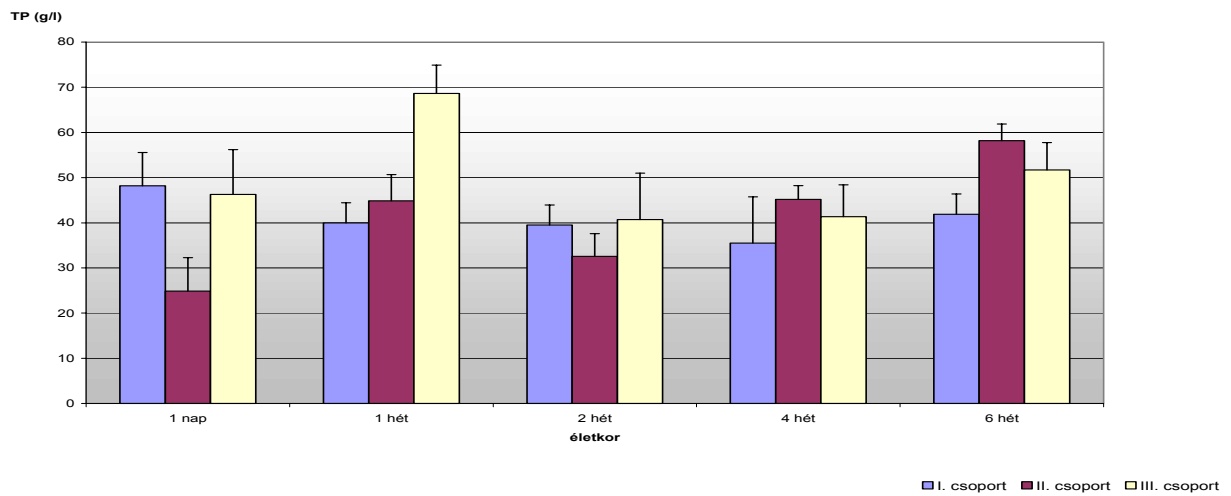
Az albumin (27. ábra) az albumin% (28. ábra) és az összfehérje (29. ábra) hasonló tendenciát követnek, miszerint a mért értékek az egy hetes állatoknál a legmagasabbak, a 2., 4., 6 hetes értékek között csak kismértékű eltérés tapasztalható.



**27. ábra: A szopások csoportonkénti albumin átlagértékei (n=3-3-3)**



**28. ábra: A szopások csoportonkénti albumin % átlagértékei (n=3-3-3)**

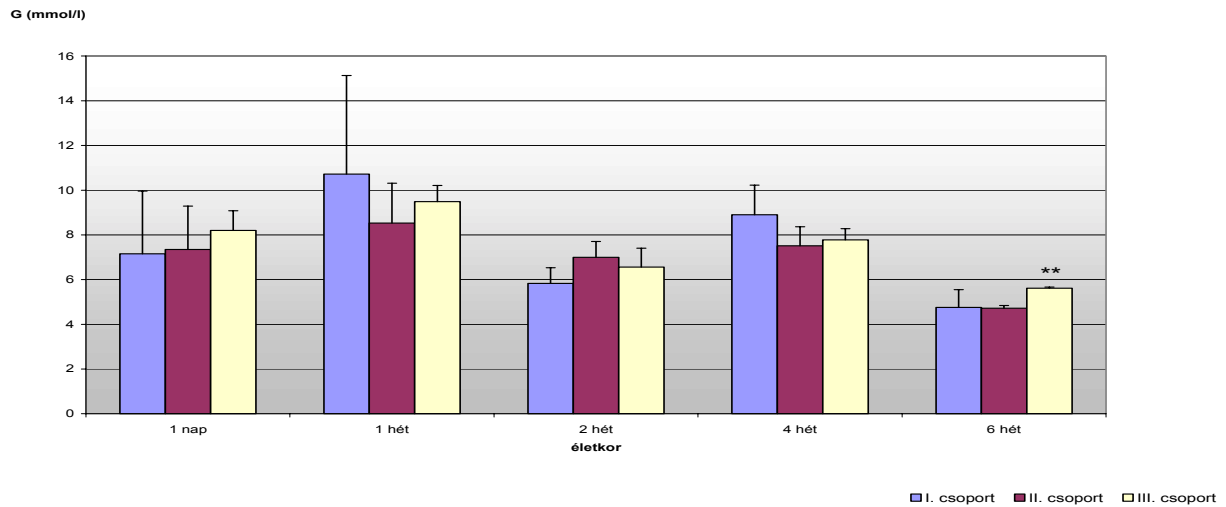


**29. ábra: A szopások csoportonkénti összfehérje átlagértékei (n=3-3-3)**

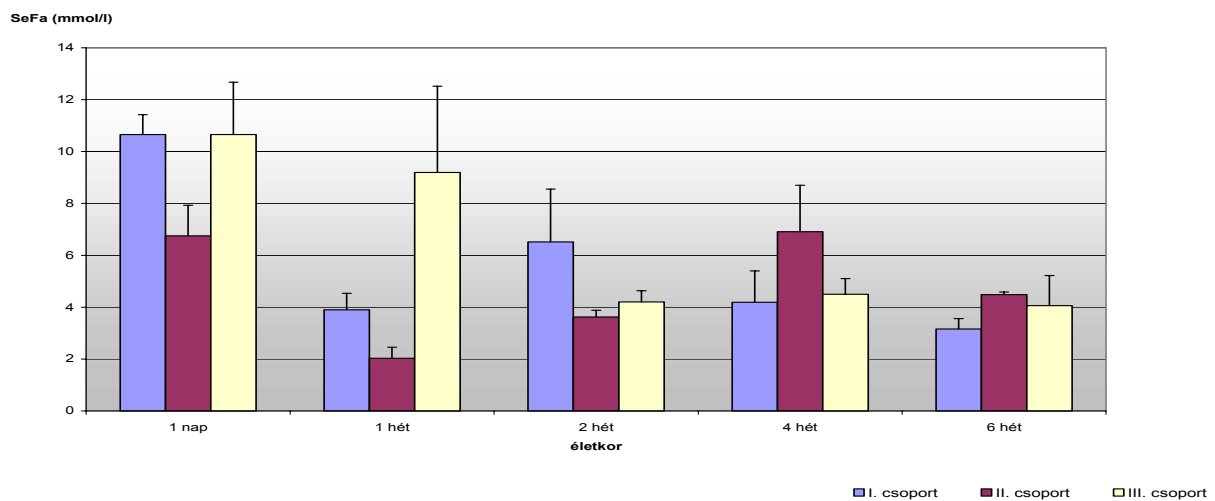


Az első hét és a második hét Alb szintje között jelentős, a III. csoportnál szignifikáns különbség mutatható ki ( $p < 0,001$ ). Ennél a csoportnál ebben az időpontban az összfehérje értéke is kiugró volt ( $68,63 \pm 10,23$ ) (28. ábra).

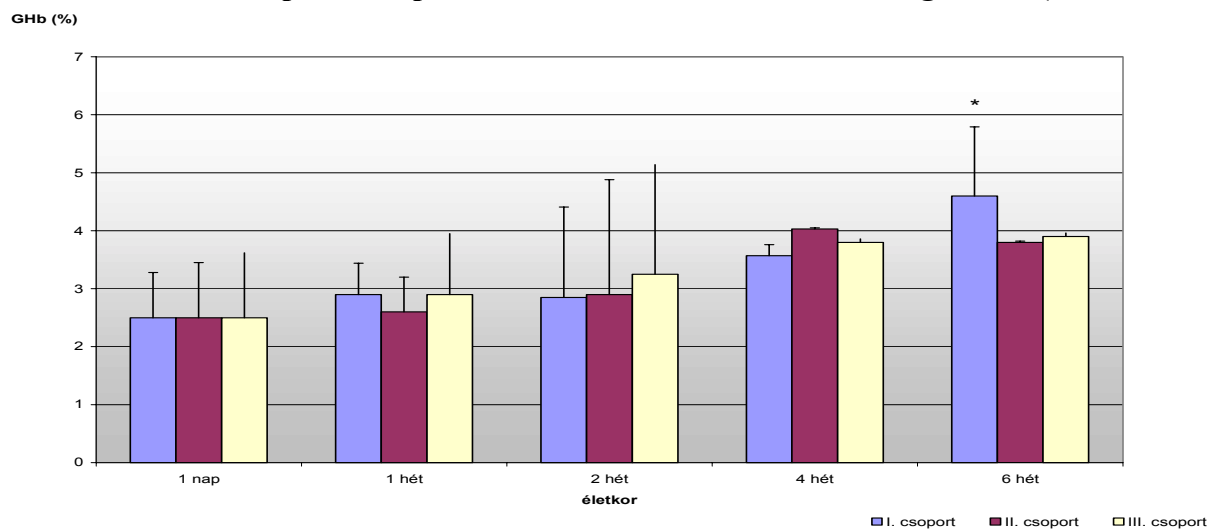
A szopósok szénhidrát paramétereit a 30. ábra, 31. ábra és a 32. ábra szemlélteti.



30. ábra: A szopósok csoportonkénti glükóz átlagértékei (n=3-3-3) (\*\*  $p < 0,01$ )



31. ábra: A szopósok csoportonkénti szérum fruktózamin átlagértékei (n=3-3-3)



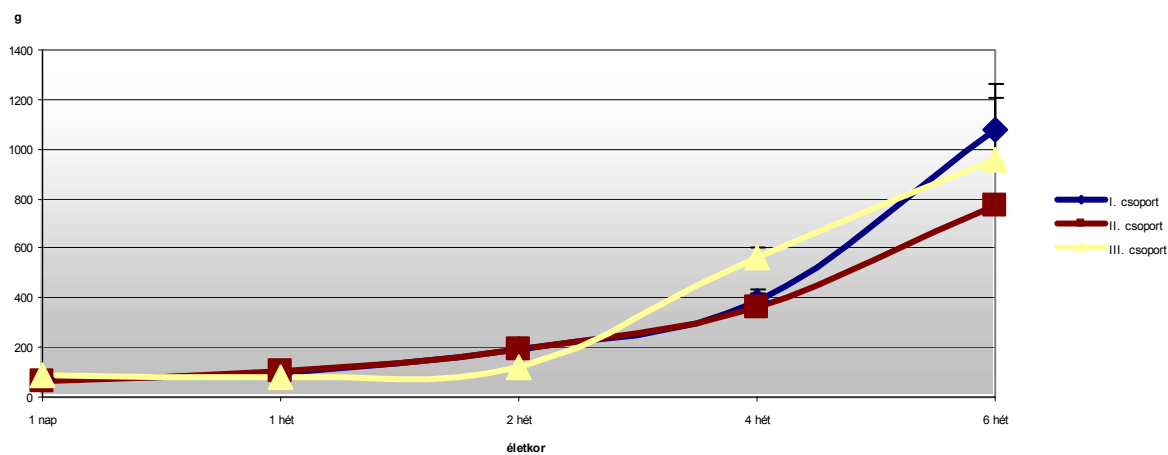
32. ábra: A szopósok csoportonkénti glikált hemoglobin átlagértékei (n=3-3-3) (\*  $p < 0,05$ )

A glükóz értéke (30. ábra) a plazmafehérjékhez hasonlóan, az első héten volt a legmagasabb mindegyik csoport szopósainál. A legmagasabb az I-es csoportban volt mérhető ( $10,72 \pm 4,41 \text{ g/l}$ ). A cukor értékek közel azonos értékek mellett mindhárom csoportban a 6. hétre csökkentek le leginkább. Az első és a hatodik hét között szignifikáns különbséget találtunk ( $p < 0,01$ ).

A SeFa szint kiugróan magas volt az első napos szopósoknál, majd drasztikusan lecsökkent az első hétre, kivéve a III. csoportot, ahol csak kismértékű csökkenést láthatunk. A 2., 4. és 6. héten jelentős különbségeket már nem tudtunk ebben a paraméterben kimutatni.

A GHb értékek viszont folyamatos növekedést mutatnak az első napi vérvételtől a 6. heti vérvételig ( $p < 0,05$ ). A csoportok közt lényegi különbségeket nem mutattunk ki a glikált hemoglobin szintekben.

A szopósok születéstől a vizsgálat végéig (6. hét) mért testtömeg adatait (g) a 33. ábra mutatja.



33. ábra: A szopósok csoportonkénti súlyának átlagértékei (n=9)

A súlygyarapodás természetesen az első naptól kezdve folyamatosan nő, de az igazán erőteljes súlygyarapodás a második héttől indul be, mindegyik csoportnál. A vizsgált állatok a 6. hétre megtízszerezték születési súlyukat.

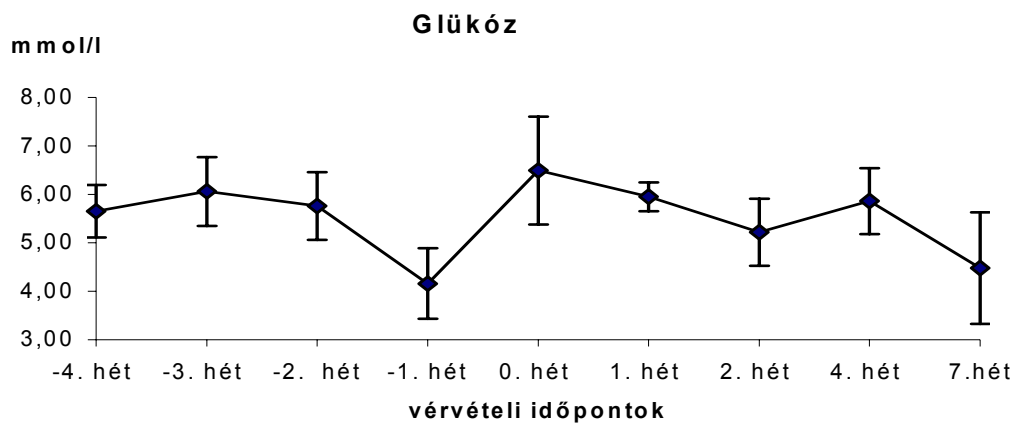
A III. csoport anyanyulainak értékeit külön is elemeztük, a plazma/szérum fruktózamin és a vérplazma glükóz szintek alakulásának és korrelációinak vizsgálatához az ellés körüli időszakban. Az eredményeket a 14 és 15. táblázatban, valamint a 34-37. ábrák segítségével foglaltuk össze.

Az 14. táblázat a III. csoport nyulaiban (n=5) mért Ht és Hb átlagértékeket és szórásokat tünteti fel a kilenc vizsgált időpontban. A 15. táblázat a SeFa és a glükóz számértékeit mutatja be ugyanezen időpontokban.

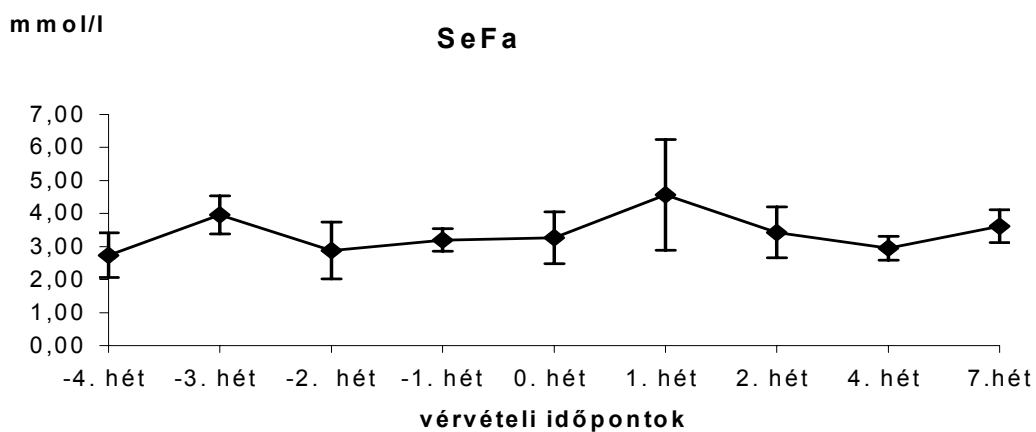
Az értékek grafikus ábrázolásakor a 34. ábrában a glükózt, a 35. ábrában a vérplazma szérum fruktózamin értékeit mutatjuk be, az időtengelyen az ellés 0. hétként szerepel. E paraméterek változásai között összefüggés tapasztalható, amelyet a 36. ábra ad meg. Eszerint nyúlban a SeFa a megelőző 1 hét vérplazma glükóz értékeivel igen szoros korrelációt ( $r=0,91$ ;  $p < 0,05$ ) mutat.

A 37. ábrában a SeFa és a vérglükóz közötti összefüggéseket részletesebben is elemeztük. Az ellés utáni 2. hét SeFa értékét egybevetettük az aznap, és öt megelőző heti időpontban mért SeFa értékekkel. A legszorosabb korreláció ( $r=0,91$ ) az 1 héttel korábban mérhető vérglükóz koncentrációval adódott, majd ennek értéke hétről hétre folyamatosan csökkent, amíg már laza összefüggés sem mutatkozott ( $r=0,13$ ). Ha csak önmagában tekintjük, akkor az aznapi glükózzal is szoros a korreláció ( $r=0,80$ ), de a többi adatot is figyelembe véve ez az érték csupán a 2 ill. 3 héttel korábbi (csökkenő tendenciájú) korrelációs értékek közé esik.

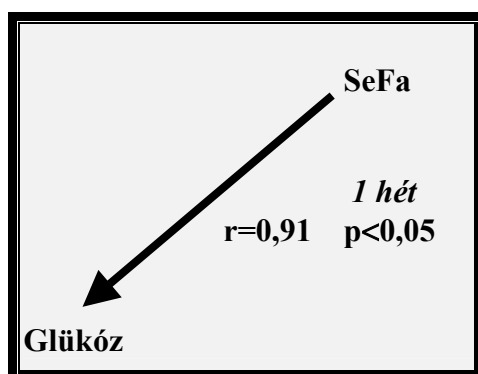




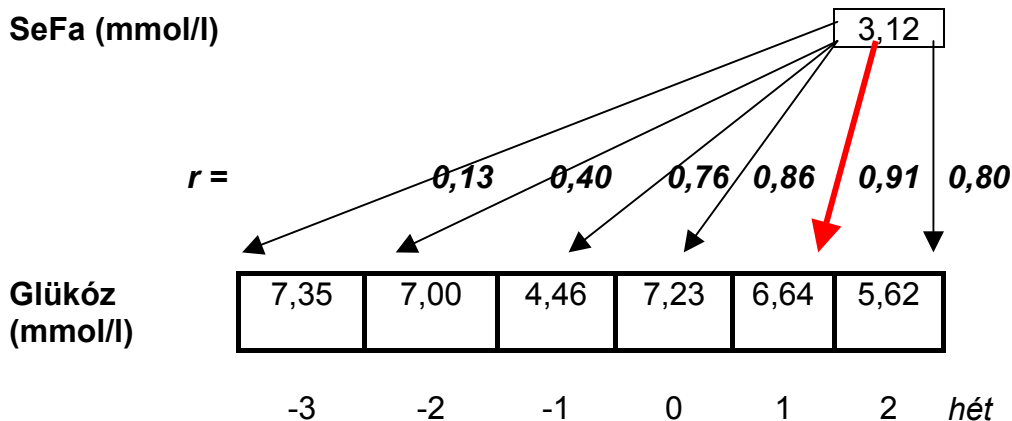
34. ábra: A III. csoport G értékei a vizsgált időpontokban (0.hét =ellés) (n=5)



35. ábra: a III. csoport SeFa értékei a vizsgált időpontokban (0.hét=ellés) (n=5)



36. ábra: A SeFa és a megelőző 1 hét vérplazma glükóz értékének korrelációja (n=5)



37. ábra: A SeFa és a vérglükóz közötti összefüggés szemléltetése (n=5)

#### 4.2.2.2. Értékelés, megbeszélés

Az anyanyulak értékeinél az 14. és 15. ábrában szereplő Ht és Hb értékek a kísérlet kezdetén, a megtermékenyítéskor mindhárom csoportban a fajnak megfelelőek (Ht=0,38-0,40 l/l, Hb=142,88-145,76 g/l) (VETÉSI, 1970). Az ezután tapasztalható csökkenés jól magyarázható a vehemépítés, később pedig a tejtermelés megnövekedett igényeivel. A hematokrit értékek az ellést követően maximum 0,11 l/l-rel, azaz 26,2%-kal csökkentek a kiindulási értékekhez képest (min.:0,31l/l, max.:0,42l/l). A vér hemoglobinszintje az ellést követő negyedik héten csökkent leginkább, amikor a II-es csoportnál  $88,13 \pm 5,98$  g/l volt mérhető. A választás után már mindhárom csoportnál 100g/l feletti Hb értéket mértünk ( $105,27$ - $128,24$  g/l).

A 15., 16., és 17. ábra albumin, albumin % és összfehérje értékei is a vehemépítés és a tejtermelés megnövekedett igényeivel magyarázhatóak, sőt, az anyanyulak e paramétereinek 2. heti jelentősebb csökkenése arra utal, hogy a fehérjék mobilizációja és a magzat érdekében történő felhasználása már e korábbi időszakban esedékessé válik. Az albumin értékek között mindössze 5,13 g/l különbséget találtunk a vizsgált időszak alatt. Bár az összfehérje mért értékei között nem szignifikáns ugyan, de kismértékű ingadozás volt észlelhető, az Alb% 40,91 (min. II. csoport) és 62,55 (max. I. csoport) változott.

Az első vérvételkor (1. hét-termékenyítés) a szérumszfehérje tartalma a II. kísérleti csoportban lényegesen magasabb volt, mint a másik kettőben (17. ábra).

A három vizsgált csoport egyes paraméterekben mutatott különbségei közül az összfehérje magasabb értékeit nem indokolja a fogyasztott magasabb fehérjetartalmú anyanyúlta, hiszen az albumin értékek közel azonos szintűek a három vizsgált csoportban. A globulinfrakció növekedésének tudható be tehát a különbség, melynek hátterében valószínűsíthetően egészségügyi probléma állt.

A vérglükóz és a SeFa értékei tendenciájukban a III. kísérleti csoportban voltak a legalacsonyabbak. A vérglükóz (18. ábra) ellés előtti értékei ezért ekkor a legalacsonyabbak ( $4,46 \pm 0,67$  I. csoport  $p < 0,05$ ,  $5,68 \pm 1,75$  II. csoport  $p < 0,01$ ,  $4,16 \pm 0,73$  III. csoport  $p < 0,05$ ), mert a magzat tápanyagellátás iránti igénye ekkor igen jelentős. A legmagasabb vércukorértékeket közvetlenül a fialás után mértük ( $7,23 \pm 1,96$  I. csoport,  $7,00 \pm 0,97$  II. csoport és  $6,49 \pm 1,81$  III. csoport).

A SeFa (19. ábra) értékeinek ezt követő tendenciózus csökkenése a kísérleti munka olyan irányú továbbfejlesztésére sarkallt, hogy a szénhidrátanyagcsere paramétereinek egymással mutatott korrelációit is érdemes lenne megvizsgálni.

Erre épült „*A plazma fruktózamin és a vérplazma glükóz szintek alakulásának és korrelációjának vizsgálata az ellés körüli időszakban*” valamint a később végzett 3.2.4. kísérlet vizsgálatosora.

A szénhidrátanyagcsere paramétereiben (vérglükóz (18. ábra), SeFa (19. ábra) tapasztalt csökkenés az emelt energiaszintű nyúltápot fogyasztott anyákban meglepőnek tűnhet, és arra utal, hogy a takarmány értékesülésében nem csupán a szénhidrátkomponens mennyiségét, hanem a fehérjekomponenshez viszonyított arányát is tükrözi e jelenség. Ugyanis a kontrollhoz, azaz a normál hízótáphoz képest, amelyet az I. csoport fogyasztott a kísérlet egész tartama alatt, a III. csoport anyái nem csupán emelt szintű energia, hanem nagyobb mértékű fehérjeellátásban is részesültek egyidejűleg. Így ezek aránya csupán a II. csoportban tért el a fehérje javára.

A glikált hemoglobin értékek csak kismértékű változást mutattak a vérvételekkor (20. ábra), ami a vizsgálat alatti változó vércukorértékek ismeretében szintén a GHb stabilitását igazolja.

A glikált hemoglobin értékek közül a legmagasabbakat a II-es és III-as csoportba tartozó egyedeknél mértük, mely a takarmányuk magasabb fehérje- és energia tartalmával magyarázható. Az alacsonyabb fehérje illetve energia tartalmú tápot fogyasztó I-es csoport egyedekének minden vizsgált időpontban alacsonyabb glikált hemoglobin értékeket mértünk a másik két csoporthoz képest.

Végül is az etetett takarmány fehérje és szénhidrát beltartalmi értékeit a legstabilabban a glikált fehérjék, leginkább a GHb (20. ábra) mutatta. Ennek mérése azért is jelentős, mert a hagyományosan meghatározott összfehérje értékét nem csak a takarmány beltartalmán alapul, hanem egyéb tényezők, pl. gyulladás, immunológiai állapot (immunglobulinok) is befolyásolhatják. A szimpatoadrenális helyzet aktuális változásai pedig a vérglükóz szinteket módosítják.

Néhány paraméter esetében a csoportok között nagyobb különbségeket lehetett regisztrálni.

Az élve maradt szopósok %-ban is és az anyánkénti alomszámban is a magasabb szénhidrát és fehérjetartalmú tápot fogyasztó anyákban voltak a legkedvezőbbek az eredmények (III. csop., 21. és 22. ábra).

A csoportok átlagos alomszámban az I-es és III-as csoport között szignifikáns különbséget mutatunk ki ( $p < 0,01$ ), mely az emelt energia tartalmú takarmánytermelést javító hatását igazolja. Ezt a következtetésünket támasztja alá ISMAL és GIPPERT (1991) közlése is (21. ábra).

Az anyanyulak választáskor a III-as csoport kivételével, visszanyerték a megtermékenyítéskor mért testtömegüket (23. ábra). Ez némileg ellentmond HULLÁR és mtsai (1990) eredményeinek, mely szerint az anyák választáskori testtömege 7,4%-kal volt kisebb, mint termékenyítéskor. A III. csoport a választáskor már felülmúlta kiindulási testsúlyát, amit a táp magas energiatartalmával magyarázhatunk. Eszerint a gyarapodási ütem a magasabb energiatartalmú táppal gyorsítható.

Az állatok takarmányfogyasztása (24. ábra) mindhárom csoportban a vemhesség, fialás és szoptatás alatt az irodalmi adatokkal megközelítően egyezik. A vemhesség első harmadában 8%-kal magasabb a takarmányfogyasztás, mint a középső harmadban, és az utolsó harmadban pedig 43%-kal alacsonyabb, mert a vehem növekedése az emésztő traktus befogadóképességét csökkenti (SZABÓ és HULLÁR, 1990). Saját vizsgálatunkban a vemhesség előrehaladtával az elfogyasztott takarmány mennyiség az ellésig csökkent, majd hirtelen megnőtt. A tendencia mindhárom csoportban azonos volt, de a magasabb energiatartalmú tápot fogyasztó nyulak összességében kevesebbet ettek, mint a másik két csoport egyedei. Ez a nyulak „energiára evésével” magyarázható. Elléskor mintegy 50g-mal ettek kevesebbet a vizsgált nyulak naponta, mint a megtermékenyítéskor. HULLÁR és munkatársainál (1990) ez az érték 60g volt. A laktáció alatt megnövekedett a takarmányfogyasztás, mely a 9. hétig tartott, utána pedig csak kismértékben csökkent mindegyik csoportnál. HULLÁR és SZABÓ (1991) szerint a takarmányfogyasztás a laktáció alatt 50%-kal nő. Kísérletünkben ettől az értéktől kissé eltérően átlagosan 61,7 (II.csoport), 62,92 (I. csoport) és 52,08 (III.csoport) értéket mértünk. A különbség az etetett tápok beltartalmi értékeinek eltérései miatt alakulhatott ki.

Vizsgálatunkból kiderül, hogy a kísérletileg összeállított III. táp a magasabb beltartalmi értékek miatt némileg drágább ugyan, de a tenyésztési paraméterek pozitív alakulása ezt a többletráfordítást mégis gazdaságossá tette.

E kísérlet paraméterei jól egybeesnek a házinyúl irodalmaiban leírt ide vonatkozó információkkal (HOLDAS, 1985, TOSSENBERGER és HENICS, 1988, HENICS és mtsai., 1990), valamint az egyéb fajokban tapasztalt hasonló eredményekkel (PAYNE, 1970, ROPSTAD, 1988, STAUDACHER, 1990, OPPEL és mtsai 2000.). Az új információ e munkában a házinyúl szénhidrátanyagcseréjének glikált fehérjékkel történő jellemzése, így a glikált alapadatok felvétele különböző fiziológiás állapotokban (kor, vemhesség, fialás, szoptatás), amely vonatkozás a fenti irodalmakban nem szerepel.

A szopóson végzett vizsgálatok alapján megállapítható, hogy a hematokrit értéke (25. ábra) az első vérvételkor (1 napos korban) 0,36 és 0,42 l/l között alakul a három vizsgált csoportban, majd mindegyik csoportban két hetes korig csökkennek, utána emelkedésnek indulnak, de a vizsgálat végén (6.hét) még mindig a kiindulási értékek alatt maradnak.

A szopósok első napon mért hematokrit értékei megegyeznek az anyanyulak termékenyítésekor mért értékekkel, ami átlagosan 0,4 l/l volt. Mindhárom csoportnál az anya-szopós tendencia megegyezik. Erre az lehet a magyarázat, hogy a nyúl placentája hemoendoteliális, vagyis csak egy sejtréteg választja el az anya és a magzat véréét, ezért a magzat véréét az élet első napjaiban az anyai paraméterek határozzák meg. A szopósok saját vérképzésének megindulása a második héten válik intenzívvé, azonban a kísérlet végéig, tehát hat hét alatt sem éri el a felnőttkori értékeket. A fiatalkori alacsonyabb hematokrit értékek az önálló vérsjtképzés beindulása (bontódás-képződés) miatt jön létre. Ez a jelenség számos fajban és vérparaméter esetében megfigyelhető, nyulaknál PAPP (2003) bizonyította.

A hemoglobín esetében ugyanezeket a tendenciákat figyelhettük meg (26. ábra) azzal a különbséggel, hogy az alacsonyabb értékek a II-es csoportban a 4. hétre tevődtek. A hemoglobín értékelésénél azt is figyelembe kell venni, hogy a vizsgált időpontban a szopósok hemoglobínjának nagy részét a fetális hemoglobín alkotja. A II-es csoport szignifikáns Hb csökkenése ( $p < 0,001$ ) az anyai értékekben is megfigyelhető.

Az albumin% értéke közel azonos a csoportokban (28. ábra), ami jól tükröződik az összfehérje (29. ábra) és az albumin (27. ábra) grafikonjáról. Az első két időpontban megfigyelhetőek a magasabb értékek –a felnőttkorihoz hasonlóan–, majd a második heti csökkenés után melkednek az értékek.

Az első héten kiugró érték mérhető mindkét fehérje fajtában a III. csoportnál a többi csoporthoz képest, ami az anyanyulak magasabb fehérjetartalmából adódhat.

Az általunk mért plazmafehérjéről (Alb, TP) megállapítható, hogy összességében a szopósok értékei alacsonyabbak a felnőttkori értékeknél. Ezt támasztja alá BJOTVEDT (1982) vizsgálata is, miszerint az 1-2 hónapos nyulak plazmafehérje értékei 15-20%-kal alacsonyabbak, mint a kifejlett, felnőtt egyedeké.

A glükóz értékében (30. ábra) a vizsgálat során kismértékű eltérések tapasztalhatók, csak a második illetve a hatodik hétre csökken le mindhárom csoportban a mért vércukorérték. A hat hét alatt a legkisebb eltéréseket ennél a paraméternél, a magas energiaszintű tápot fogyasztott nyulaknál tapasztaltunk. A vérképzés hiányosságai illetve az intenzív növekedés és a megváltozott élettani viszonyok miatt a szopósoknál összefüggéseket nem várhatunk és messzemenő következtetéseket sem vonhatunk le, azonban felvetődik a kérdés, hogy a vizsgált időszakban a vérben mennyi a fetális és mennyi az adult hemoglobín aránya. Ez azért fontos, mert a fetális hemoglobín glikálódási képességet (a kifejlettkori Hb-hoz hasonlóan) nem mutat eltérő szerkezete miatt. A cukor megkötése a béta láncok N terminális valinján keresztül történik, viszont a fetális hemoglobínban a két alfá lánc mellett két gamma lánc található, ami nagyobb oxigén iránti affinitást kölcsönöz a Hb molekulának (ANDRESEN, 1977, ABRAHAM et. al, 1983). Erre épült a 4.3.2. vizsgálatunk.

A SeFa kiugróan magas értékei a III. csoportban (31. ábra), a szintén magas összfehérje illetve a magas vérglükózszinttel magyarázható.

A szopósokban mért SeFa értékek az ellés előtti magas vércukorszintet tükrözik. Elléskor megnőtt az anyák vércukorértéke, ami az átjárható placenta révén a szopósoknál is kimutatható volt. A SeFa-glükóz valószínűsíthető kapcsolata felvetette annak igényét, hogy megállapítsuk a két paraméter közötti korrelációt.

A SeFa értékek és az életkor között nem találtunk összefüggést, bár az irodalmi adatok ezt nem támasztják alá. TAS (1990) humán vizsgálatok alapján mutatta ki, hogy a SeFa értéke nő az életkorral. PAPP (2003) fiatal és idős nyulakon bizonyította ezt be. Saját vizsgálatunkban azért kaphattunk ezzel ellentétes eredményt, mert a vizsgált időszak (6 hét) rövid volt, de ha tovább vizsgáltuk volna az állatokat –legalább 1 éves korukig– valószínűsíthető, hogy az irodalmi adatokhoz hasonló eredményeket kaptunk volna.

A GHb-nál azonban a SeFa-val ellentétben az életkorral való növekedést tapasztaltunk (32. ábra). Ez is ellentétes az irodalomban fellelhető eredményekkel. WIENER és ROBERTS (1990) humán vizsgálatai szerint a HbA<sub>1c</sub>, tehát a tulajdonképpeni GHb nem mutat életkori különbségeket. Ennek oka az lehet, hogy a hemoglobinban nincs akkora életkori változás, mint a fehérjékben. A GHb értékek között csak az I-es csoportban találtunk szignifikáns ( $p < 0,05$ ) különbséget az első napi és a hatodik heti vérmintáknál.

E vizsgálatban az alapadatokat felvételén túl a paraméterek összefüggéseit nem értelmeztük, hiszen a szopósok vérparaméterei 100 napos korukig –tehát a mi vizsgálati időtartamunkat meghaladva– a legtöbb vérparaméter változik és csak a 3-4 hónapos állatban éri el a kifejtett nyúlra vonatkozó értékeket (SCHALM és mtsai., 1975).

A szopósok súlygyarapodásában (33. ábra) a vizsgálat ideje alatt nagy különbségeket nem találtunk, de a leglátványosabb súlygyarapodás a második és hatodik hét között a III-as csoportnál volt tapasztalható. Ez az anyák magasabb energiaszintű tápjával magyarázható, ami a tej összetételében is megjelent. Mindhárom csoport szopósai szépen növekedtek a vizsgálat alatt, a hatodik héten 800 és 1076 g között alakult a testömegük.

A vizsgálatok során felmerült a kérdés a SeFa és glükóz korrelációjának megállapítására. Ehhez a III. csoport anyanyulainak értékeit elemeztük az alábbiak szerint. Vizsgálatunkban e két paraméter alakulását és kapcsolatát elemeztük az ellés körüli időszakban.

A 14. táblázat Ht és Hb értékei a szaporodásbiológiai állapotnak megfelelő fiziológiás tartományban vannak. A vehemépítés idején és az elválasztás után (7 héttel az ellés után) mindkettő magasabb (átlagosan 0,40 l/l; illetve 142,88-146,62 g/l), míg az ellés előtti héten és a laktáció 4. hetében a legalacsonyabbak az értékek (0,33 l/l; 129,87 ill. 95,29 g/l átlagok mérhetőek).

A vérglükóz értékei ugyan minden vizsgált időpontban a fajra jellemző értéktartományon belül találhatóak (15. táblázat) (BELL, 1971, SWENSON, 1984), azonban alakulásuk tendenciája a szaporodásbiológiai állapotot, ill. az ennek megfelelő takarmányozást jól tükrözi (34. ábra).

Hasonló vizsgálat alkalmával szarvasmarhában elléskor volt mérhető a legmagasabb vérglükóz érték ( $7,18 \pm 0,62$  mmol/l), ami e fajban különösen a bő tejelő egyedekre veszélyes ketózis megelőzésére adott energiagazdag takarmányozás következményének tekinthető ezen időszakban. Bár nyúlban ennek veszélye nem áll fenn, így ilyen szintű takarmánykiegészítésre sincs szükség (LEBAS et. al, 1986, VETÉSI, 1970), mégis elléskor mértük a legmagasabb vérglükózt itt is ( $6,49 \pm 1,11$  mmol/l). A legalacsonyabb érték pedig nyulakban is ezt megelőzően, az ellés előtt 1 héttel adódott ( $4,16 \pm 0,73$  mmol/l). Az összefüggés már  $n=5$  egyed vizsgálata során szignifikáns volt a ( $p < 0,001$ ) újabb adattal támasztja alá az anyaállatokban a vehemépítés utolsó szakaszában és az ellés előtt jellemző neurohormonális változások fiziológiás meglétét.



A SeFa értékek (15. táblázat, 35. ábra) a nem vemhes, felnőtt nőivarú nyulakra korábban általunk meghatározott értéktartományba ( $3,69 \pm 0,31$  mmol/l) jól illeszthetők (OPPEL és mtsai, 2000), itt az egymást követő hetekben tapasztalt változások a paraméter fehérjeszerkezetből adódóan stabilabb volta miatt kisebb (n.s.) mértékűek. Azért választottuk a jelen vizsgálathoz éppen az ellés körüli időszakot, mert a szénhidrátmetabolizmus fiziológiás változásai ilyenkor relatíve nagyobbak, így a mért paraméterek korrelációja is jól meghatározható.

A 36. ábrában összegzett  $r=0,91$  ( $p<0,05$ ) korreláció egy ugyanolyan szoros összefüggés meglétére utal a szérum fruktózamin és a vérglükóz esetében, mint amelyet a későbbiekben (lsd.4.2.4.) a glikált hemoglobin és a glükóz között állapítottunk meg nyúlban ( $r=0,85$ ,  $p<0,05$ ).

Egy szoros, retrospektív korrelációt tapasztaltunk (36. ábra, 37. ábra), ahol a szérum fruktózamin az 1 héttel korábbi vérglükóz értékkel függ össze. SUHONEN és munkatársai (1989) azonban csak laza korrelációt ( $r=0,23-0,36$ ) találtak a glükóz és a SeFa között. Humán vizsgálatukban azonban a 10-35 nappal korábbi glükózzal korreláltatták a SeFa-t, ami túl tág intervallum. A GHb-nál emberben helyes ez az intervallum (ott a 4 héttel megelőző vérglükózzal a legmagasabb a korreláció), de a SeFa-ra emberben két héttel későbbi, azaz a 14 napos érték ad szoros korrelációt. Ez a vörösvértestek illetve a fehérjék élettartamával magyarázható (120 illetve kb21 nap). Ezt többek közt JERMENDY és munkatársai is megállapították (1988).

További megállapításaink szerint (lsd.4.2.4.) a GHb nyúlban az előző 2 hét vérglükóz értékeivel adja ugyanezt az összefüggést, míg szarvasmarhában dupla annyi ideig (SeFa: 2 hétig, GHb: 4 hétig) tükrözte mindkét glikált fehérje a megelőző időszak vérplazma glükóz koncentrációját, azaz szénhidrátmetabolizmusát.

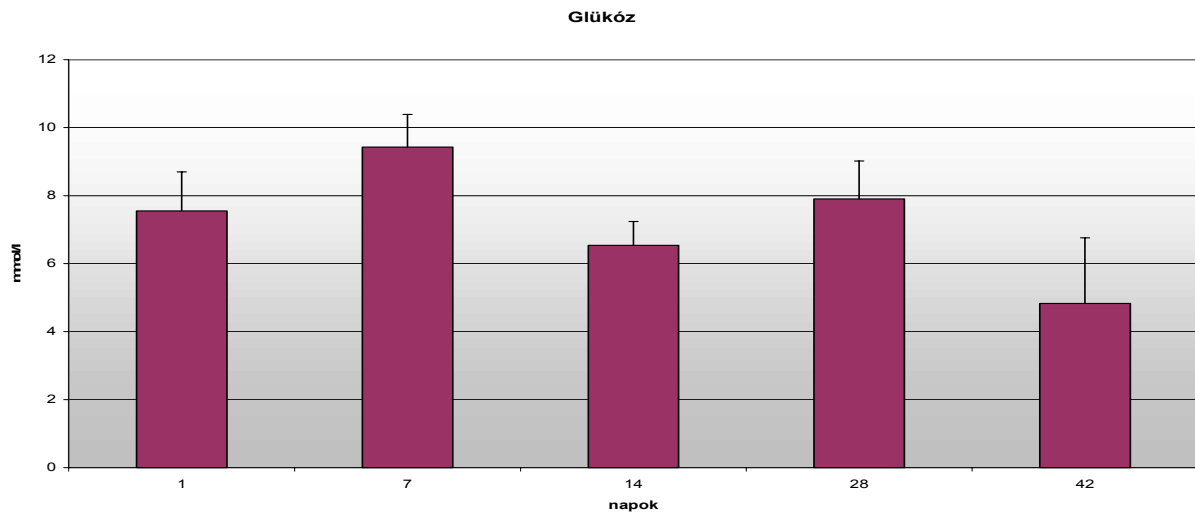
A kisebb testű, nagyobb testfelületű ill. energiaforgalmú nyúlban, a vörösvérsejtek fele akkora élettartamával értelmezhetőek a GHb vonatkozásai. Hasonló okokra vezethető vissza ez a SeFa esetében is, hiszen az annak 80 %-át képviselő albumin (AUSTIN, 1987) féléletideje nyúlban KALLNER és mtsainak (1990) vizsgálatai alapján 8,6 nap körüli, míg ugyanez szarvasmarhában átlagosan 21 nap.

Fenti összefüggések alapján tehát kimondható, mindkét glikált fehérje alkalmas nyúlban is az anyagcsere laboratóriumi vizsgálatokkal történő ellenőrzésére, amelynek során a vérvételből az aznapi, ill. előző 1 és 2 heti szénhidrátmetabolizmus történései elemezhetőek.

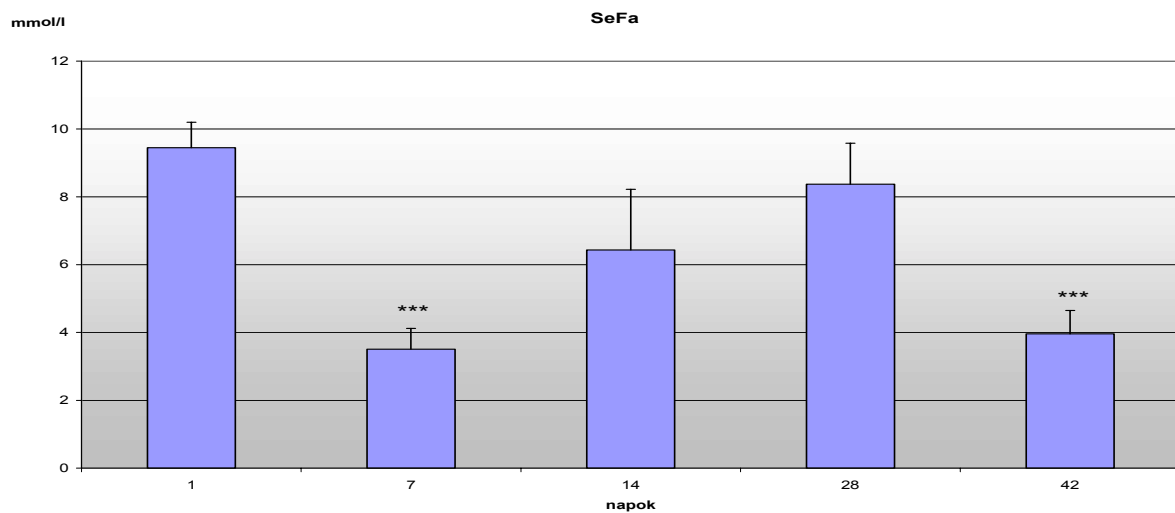
### **4.2.3. A fetális és az adult hemoglobin aránya és a glikált paraméterek meghatározása, újszülött és fiatal nyulakban**

#### **4.2.3.1. Eredmények**

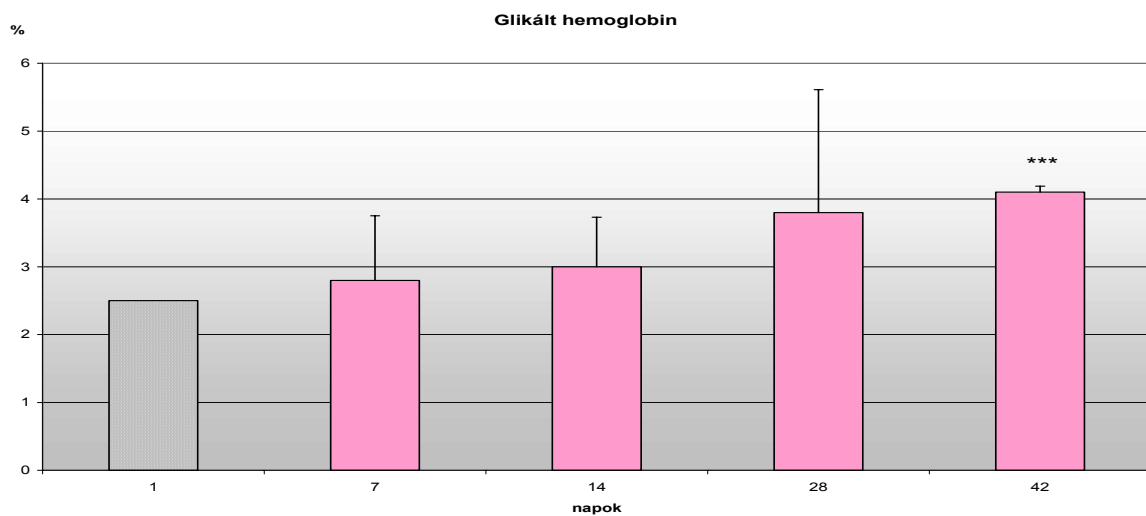
Kísérletünk egyik részében a G, SeFa és GHb változásokat együtt vizsgáltuk az állatok 1 napos korától a negyvenkettedik napig, a nyert adatokat grafikusán a 38., 39., 40. ábrán mutatom be. A G értékek az első héten a legmagasabbak és a 42. napon mért értékek a legalacsonyabbak. Ekkor érik el a fiziológiás vércukorértéket,  $4,83$  mmol/l-t. A SeFa a glükózzal ellentétben a hetedik és a negyvenkettedik napon szignifikánsan alacsonyabb ( $p<0,001$ ), mint az első és a huszonnyolcadik napon. A GHb értékelésénél a 4.2.2. szópóson végzett vizsgálatunknál már ismertetett eredményt kaptunk, miszerint a GHb életkorral növekvő tendenciát mutatott az állatok 70 napos koráig.



38. ábra: A vizsgált egyedek glükóz átlagértékei (n=33)



39. ábra: A vizsgált egyedek SeFa átlagértékei (n=33) (\*\*\*)  $p < 0,001$



40. ábra: A vizsgált egyedek GHb átlagértékei (n=33) (\*\*\*)  $p < 0,001$

Kísérletünk másik részében részletesen elemeztük szopós és növendék nyulakban a fetális és adult hemoglobin jelenlétét és a GHb szinteket egy 70 napos időtartam alatt.

Az 1/a-f kép egy-egy különböző életkorú kisnyúl, mégpedig újszülött (0 napos), 1 napos, 2 napos, 1 hetes, 2 hetes és 5 hetes korban készített vérkenetének mikroszkópos képét mutatja be egymás után. Ezekben a HbF tartalmú vörösvérsejtek élénkörös színűek, míg a HbA tartalmú vörösvérsejtek sejtmembránjai élesen elkülönülnek, belsejükből a festékanyag kioldódott, úgynevezett "szellemkép" alakult ki. A képeken látható, hogy az életkor előrehaladtával a kezdetben HbF tartalmú, élénkörös színű vörösvérsejtek egyre világosabbá válnak, míg 5 hetes korban a kenetben már szinte kizárólag HbA tartalmú sejteket láthatóak.

*1/a kép: újszülött (0 napos) nyúl*

*1/d kép: 1 hetes nyúl*

*1/b kép: 1 napos nyúl*

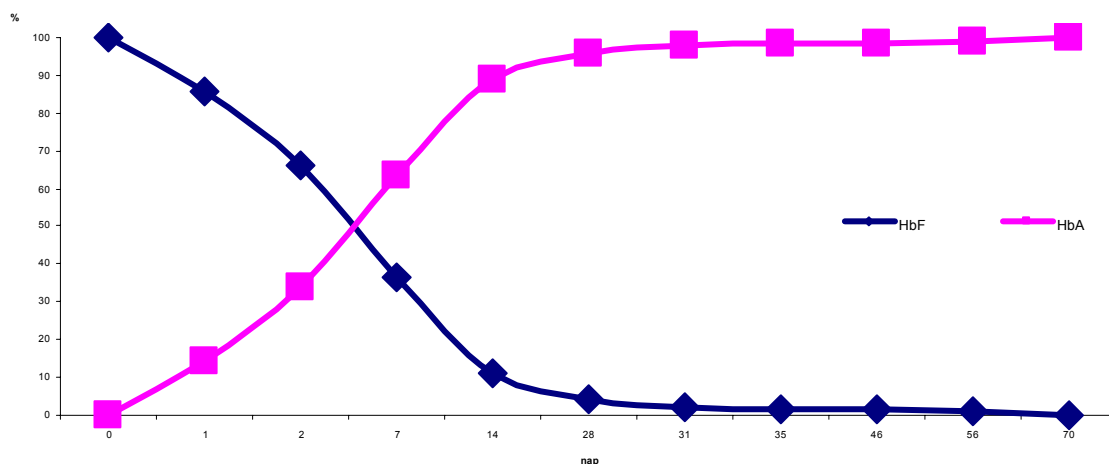
*1/e kép: 2 hetes nyúl*

*1/c kép: 2 napos nyúl*

*1/f kép: 5 hetes nyúl*

**1. kép: A HbF- és HbA tartalmú vörösvértetek elkülönítése különböző korú nyulak vérkenetében**

Az 41. ábra grafikusan mutatja be életnapok szerinti csoportosításban a vizsgált valamennyi kisnyúl HbF és HbA %-os átlagértékeit az élet első 10 hetében.



**41. ábra: A HbF és a HbA %-os értékei fiatal nyulakban, az életkorral összefüggésben (n=33)**

A 41. ábráról leolvasható, hogy születéskor kizárólag HbF tartalmúak a vörösvérsejtek (100 %), 1 napos korban azonban már átlagosan a sejtek 14,28 %-ában jelen van a HbA tartalom. A 2-7. életnap között válik 50-50 % arányúvá a HbF és HbA. Utóbbinak jelenléte ezután a kisnyúl vörösvérsejtjeiben folyamatosan nő, így 28 napos korban 95,60 %, 31 naposan 98,04 %, és végül a 70. napra teljesen HbA tölti ki a vörösvérsejteket, és HbF tartalmú vörösvérsejtek a vérkeringésben ezen túl már nem találhatók meg.

Az 16. táblázat pontos szám adatokkal tünteti fel a HbF és HbA-tartalmú vörösvérsejtekre vonatkozó átlag - és szórásértékeket valamennyi vizsgált időpontban. Mellette feltüntettük a GHb %-os értékeit, amelyek az életkorral növekvő tendenciát mutatnak.

**16. táblázat: A HbF és a HbA %-os értékei fiatal nyulakban a születéstől 70 napos korig, valamint a GHb %-os értékei**

Életkor	HbF%	HbA%	Szórás	GHb%
0 napos	100,00	0,00	0,00	
1 napos	85,72	14,28	3,13	<2,50
2 napos	66,20	33,80	4,22	
7 napos	36,44	63,56	7,85	2,80
14 napos	11,20	88,82	4,90	
28 napos	4,40	95,60	1,81	3,80
31 napos	1,96	98,04	0,56	
35 napos	1,47	98,53	0,68	
46 napos	1,50	98,50	0,65	4,10
56 napos	1,05	98,95	0,27	
70 napos	0,00	100,00	0,00	

#### 4.2.3.2. Értékelés, megbeszélés

Az 1/a-f. képek bemutatják, hogy a NIERHAUS és BETKE (1968) humán vérkenetekre kidolgozott festési eljárásán alapuló, LAKNER és mtsai által (2001) borjakra kidolgozott módosított eljárás nyúlban is alkalmas a HbF és HbA tartalmú vörösvérsejtek megkülönböztetésére. A kétfajta hemoglobint tartalmazó sejtek aránya, azaz az életkorral párhuzamosan a HbA tartalmú sejtek térhódítása jó egyezést mutat az alapvető szakirodalmakban emlősökre megadott adatokkal. ANDRESEN (1977) a HbF vérből való eltűnési idejét tág határok között, a 3-10. hét közöttiként adja meg. Ezt korábbi és jelen vizsgálatainkkal két fajban pontosítottuk: így Magyartarka x Holstein-Fries F<sub>1</sub> borjak esetében a 8. hét körüli időre (OPPEL és mtsai, 1997-2000) tehető, míg újzealandi fehér kisnyulakban ez a 4. hét után gyakorlatilag megvalósul.

Az 41. ábráról az is leolvasható, hogy a HbF és HbA tartalmú vörösvérsejtek aránya a 2-7. életnap között 50-50 %-os arányú. Ugyanez borjakban a 17. életnap körül következett be. Mindez jól magyarázható a nyulak nagyállatokénál élénkebb anyagcseréjével, mint ahogy a vörösvérsejtek életideje is átlagosan 50 (45-68) nap nyúlban, ami a szarvasmarháénak (120-150 nap) kb. fele-harmada (ANDRESEN, 1977, KOZMA és MACKLIN, 1974).

A glikált hemoglobin születéstől 10 hetes korig való növekedése (16. táblázat) ( $p < 0,001$ ) nyúlban is a HbF és HbA különböző szerkezetében keresendő. A felnőttek (szarvasmarha, egyéb emlősállatok, ember) HbA-jának globinja - ha fajra jellemző eltéréseket is mutatva - két alfa és két béta láncból áll (ALLEN et. al, 1958), ahol a hemoglobin glikálódása főképpen a béta láncok amino terminális valinján történik. Ezzel szemben a HbF-ban a két alfa lánc melletti két gamma lánc nagyobb oxigén iránti affinitást kölcsönöz a Hb molekulának (ANDRESEN, 1977), de glikálódási képességet nem mutat (ABRAHAM et. al, 1983). Ez magyarázza a más fajokban leírt fiatalkori alacsonyabb GHb szinteket (WIEDMANN et. al, 1992), de a 10. hét tájékán a GHb 4,10 % értéke a felnőtt értékeket (OPPEL et. al, 2000) jól közelíti, mint ahogy pl. a vérplazma fehérjék is hasonlóan alakulnak (OPPEL et. al, 1988).

E vizsgálatainkban az állatvédelem elveit szolgálta a 28. napig szívpunkcióra kerülő egyedek kisebb száma (18db) (bár a beavatkozás utáni túlélés 95 % feletti volt), és kizárólag a magas létszámú almokból választottuk ki a vizsgálandó egyedeket. Eredményeink laboratóriumi paraméterek általi kiegészítő adatokat szolgáltatnak a házinyúl néhány kritikus időszakában (pl. újszülöttkor, szopóskor, elválasztás) a tenyésztői munka lehetséges támogatása érdekében.

#### 4.2.4. A glikált hemoglobin és a vérglükóz közti korrelációk megállapítása házinyúlban

##### 4.2.4.1. Eredmények

Az 17. táblázat a nyulakban (n=7) mért Ht és Hb átlagértékeit és szórásait foglalja össze a hat vizsgált időpontban. A 18. táblázat a GHb és a glükóz számértékeit tünteti fel ugyanezen időpontokban.

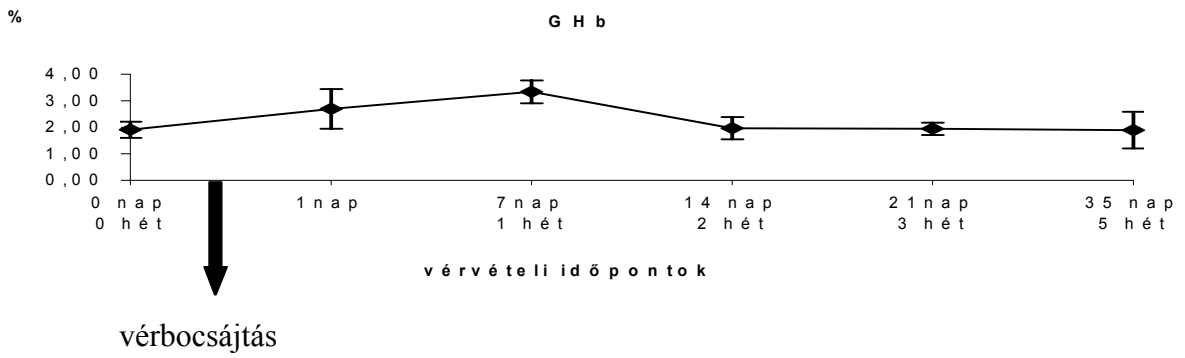
17. táblázat: A nyulakban (n=7) mért Ht és Hb átlagértékei és szórásai a hat vizsgált időpontban

Vizsgált paraméterek	0 hét 0 nap	1 nap	1 hét 7 nap	2 hét 14 nap	3 hét 21 nap	5 hét 35 nap
Ht (l/l) <b>x</b>	0,39	0,29	0,33	0,36	0,36	0,35
<b>± SD</b>	0,04	0,05	0,03	0,02	0,02	0,02
Hb (g/l) <b>x</b>	114,94	87,66	90,91	100,59	100,59	98,25
<b>± SD</b>	11,32	11,62	8,32	7,56	7,56	5,61

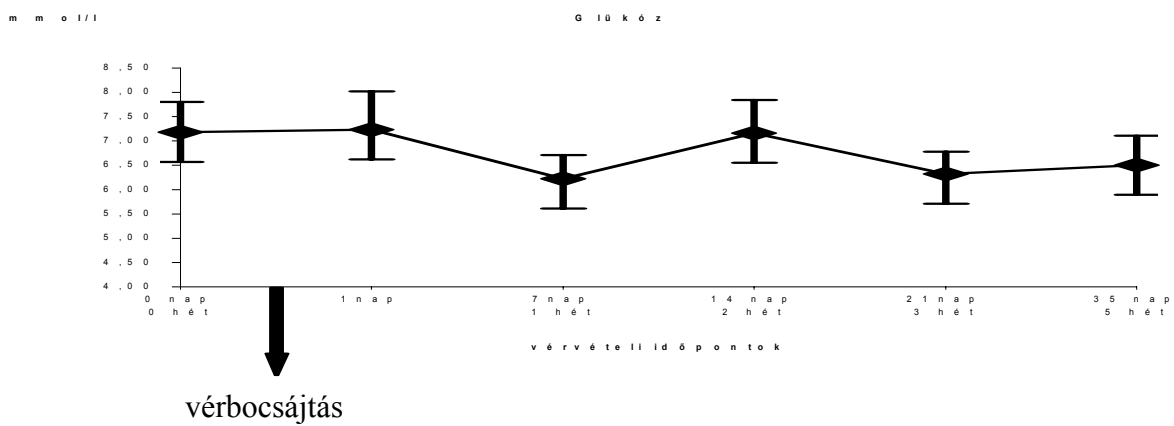
18. táblázat: A nyulakban (n=7) mért G és GHb átlagértékei és szórásai a hat vizsgált időpontban

Vizsgált paraméterek	0 hét 0 nap	1 nap	1 hét 7 nap	2 hét 14 nap	3 hét 21 nap	5 hét 35 nap
GHb (%l) <b>x</b>	1,91	2,70	3,34	1,97	1,95	1,90
<b>± SD</b>	0,30	0,75	0,43	0,42	0,23	0,69
G (mmol/l) <b>x</b>	7,18	7,23	6,22	7,16	6,32	6,50
<b>± SD</b>	0,62	0,79	0,49	0,68	0,46	0,61

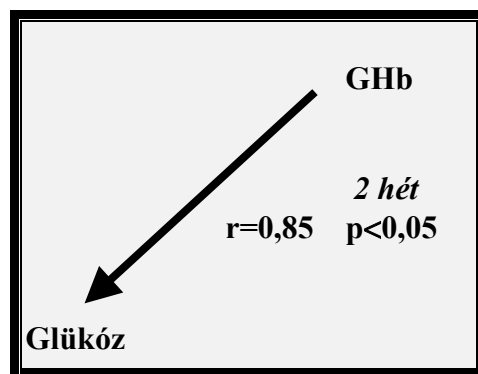
Az értékek grafikus megjelenítése a 42. ábrában a GHb-t, a 43. ábrában a vérplazma glükózt emeli ki, az egyszeri vérlebocsájtás időpontjának feltüntetésével. Ha csupán elcsúsztatjuk a két ábrát egymáshoz képest, már akkor is jól megfigyelhető akár vizuálisan az értékek tendenciáinak alakulása, amelyet a 44. ábra számszerűsít. Tehát nyúlban a GHb a megelőző 2 hét vérglükóz értékeivel mutat szoros korrelációt ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ).



42. ábra: A vérplazma glikált hemoglobinértékei az egyszeri vérbocsájtás hatására (n=7)

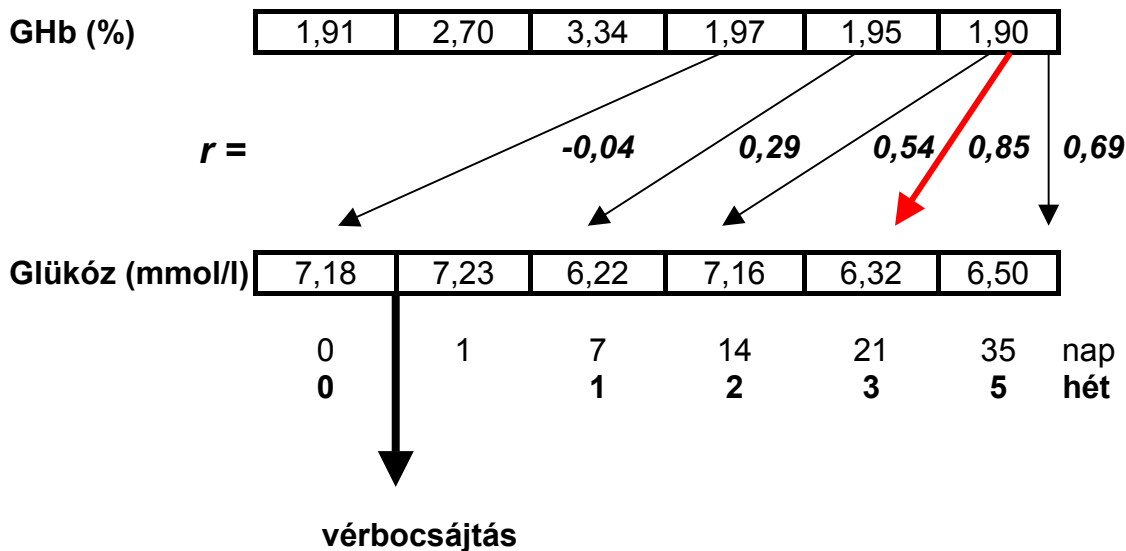


43. ábra: A vérplazma glükóz értékei az egyszeri vérbocsájtás hatására (n=7)



44. ábra: A nyulak GHb és G korrelációja (n=7)

A 45. ábrában a glikált hemoglobin és a vérglükóz közötti összefüggések eredményeit az előbbieknél behatóbban is elemeztük. A GHb utolsó mért értéke szoros ( $r=0,85$ ) korrelációt mutatott a 2 héttel korábban mérhető vérglükóz koncentrációval, de a 3 hétre visszanyúló, ill. az aznapi vérglükóz értékekkel már ennél kisebb ( $r=0,54$  ill.  $0,69$ ) korreláció mutatkozik. – Hasonló két hetes intervallum a vérbocsájtáshoz közelebbi időpontokban egyre kevésbé mutat összefüggést ( $r=0,29$ , ill.  $-0,04$ ).



45. ábra: A glikált hemoglobin és a vérglükóz közötti összefüggések eredményeinek szemléltető ábrája

#### 4.2.4.2. Értékelés, megbeszélés

Mind a Ht és Hb 17. (táblázat), mind a GHb és vérglükóz értékei (18. táblázat) is azt igazolják, hogy az egyszeri vérbocsájtást követően a 14. napra e paraméterek visszatértek a kiindulási értékekhez, amelyek mind a négy paraméter esetében a fiziológias sávban találhatóak (Ht:  $0,39 \pm 0,04$  l/l, Hb:  $114,94 \pm 11,32$  g/l; GHb:  $1,91 \pm 0,30$  %; glükóz:  $7,18 \pm 0,62$  mmol/l). Utóbbi érték esetében ez a fiziológiásnak tekinthető sáv felső értékhatáraitól van, amely azonban a (normál szintű) GHb érték egybevetésével nem a takarmánnyal történő nagyobb szénhidrátellátottságra, hanem inkább a vérvétellel járó sympathoadrenális rendszeri izgalomra utal (OPPEL és mtsai. 2000.b). Ezt erősítik a 18. táblázat további vérglükóz értékei, amelyeknek kisebb volt már bizonyos mértékű neurohormonális adaptációra utal.

A szórás értéke egyes esetekben (pl. a Hb alapértéke) valamivel nagyobb, mint egy jóval nagyobb populációban lehetne. Ennek oka az, hogy a vizsgálatokba a statisztikailag elfogadott  $n=7$  egyedet vontunk be, hiszen az összefüggés meglétét –ha van– ennyi is igazolja anélkül, hogy –ha ez nem feltétlenül szükséges–, további egyedet érintene kísérletes beavatkozás.

A GHb és a vérglükóz szintje is a 21. napra tért vissza a kiindulási értékhez. Mindez jól magyarázható a vörösvérsejtképzés nyulakra vonatkozó adataival (BELL, 1971, HIGGINS et al., 1982). A vérbocsájtást követően azonban az első hétre a GHb szintje jelentősen,  $1,91 \pm 0,30$  %-ról  $3,34 \pm 0,43$  %-ra emelkedett ( $p < 0,001$ ).

Ennek oka az, hogy a vérglükóz, amelynek értéke a hormonális hatások okozta homeosztázis miatt csak alig csökkent, (a testtömeg alapján kalkulált vértérfogatra vonatkoztatva) a jóval (1/3-1/4



résszel) kevesebb keringő vörösvérsejtben relatíve nagyobb arányú glikációt, azaz vérglükózzal való nem enzimatis kapcsolódást tett lehetővé (OPPEL és mtsai., 2000.a).

A 44. ábrában összegzett  $r=0,85$  ( $p<0,05$ ) korreláció egy szoros összefüggés meglétére utal, különösen, ha a vizsgált kis ( $n=7$ ) egyedszámot is figyelembe vesszük. Ugyanakkor 32 egyed esetében, szarvasmarhában a retrospektív korreláció értéke  $r=0,95$  volt. Utóbbi fajban, mint az emberben is (AUSTIN, 1987, MIEDEMA, 1984), a GHb az előző 4 hét értékeivel adta ugyanezt az összefüggést (OPPEL és mtsai. 2000.c). A nyúlban számított két hetes korreláció értéke azonban jól értelmezhető a vörösvérsejtek élettartamának ismeretében. Ez a nagyobb testű, kevésbé intenzív energiaforgalmú szarvasmarhában a különböző irodalmakat egybevetve 120-150 nap, míg a házinyúlban 45-68 (átlagosan 50) nap, azaz az előbbinek mintegy fele (KOZMA és mtsai., 1974).

A 36. ábra már fentebb elemzett adatai újfent arra figyelmeztetnek minket, hogy nem szabad egyetlen összefüggést sem kiragadva, mechanikusan vizsgálni, hanem a szervezet fiziológiai és egészségi állapotát, annak teljes egészét, ill. a végzett esetleges beavatkozásokat mindig számon kell tartani az eredmények értékelésekor.

A 21. napra (3. hétre) kialakult visszaállítódás és regeneráció megtörténte pedig arra utal, hogy hosszabb távon is megengedhető a szakszerűen végzett ellenanyagtermelés felnőtt nyulakban, havonkénti kb. 50 ml esetén – ahogyan ezt az irodalom (HARBOE és INGLID, 1973), ill. 1-2 évig jól termelő nyulaink már az eddigi gyakorlatban is bebizonyították (LOSONCZY és OPPEL, 1980, OPPEL és mtsai., 1982). Ugyanezen az elven alapulnak a humán véradások is, amelyek közismerten a vért adó személy jó egészségi állapotának fenntartását is segítik, a vörösvérsejtek gyakoribb megújulása révén. Az állattenyésztéssel és állategészségüggyel kapcsolódva kimondható az is, hogy a glikált fehérjék közül a jelen munkában vizsgált glikált hemoglobint a 2 héttel korábbi vérglükózzal mért szoros ( $r=0,85$ ), szignifikáns ( $p<0,05$ ) retrospektív korreláció révén –ráadásul kevesebb vérvétel szükségességével– nyúlban is hűen tükrözi a szervezet szénhidrátmetabolizmusát.

Megjegyzendő végül, hogy e kísérletrész járulékosan kapcsolódik egy másik tanszéki kísérletes munkához, amely a vérbocsájtás vizsgálatának következményeit elemzi. Egyrészt állatvédelmi szempontok is indokolták azt, hogy e dolgozat laboratóriumi analízisei csatlakoznak az előbbihez. Ugyanakkor a vérbocsájtás, mint nagyobb élettani változás eredményeképpen karakteresebb változásokat reméltünk a glükóz és a GHb vonatkozásában is.

Végül azt is sikerült igazolni, hogy a vérbocsájtás utáni 35. napon meglévő vörösvérsejt regenerációs folyamatok, azaz egy újbóli fiziológiás állapot alkalmas a GHb-glükóz korrelációk egyéb befolyásoktól mentes vizsgálatára.

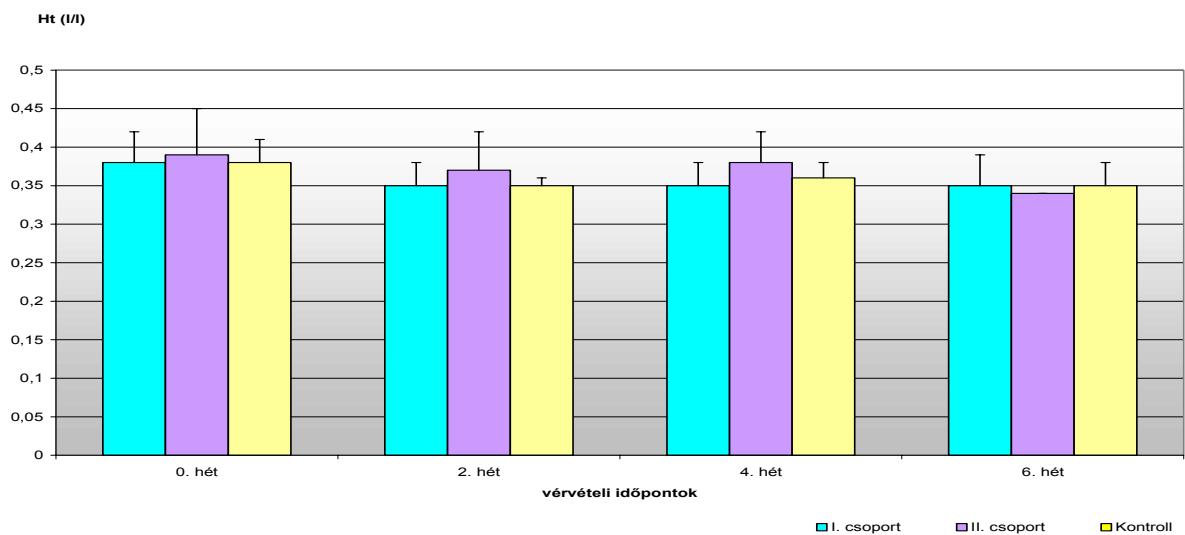
#### **4.2.5. A diabetes mellitus hatásainak vizsgálata házinyúl modellállatban**

A szénhidrát anyagcsere monitorozása a glikált fehérjék és a vérplazma glükóz szintek nyomonkövetésével, árpaetetés kísérletben.

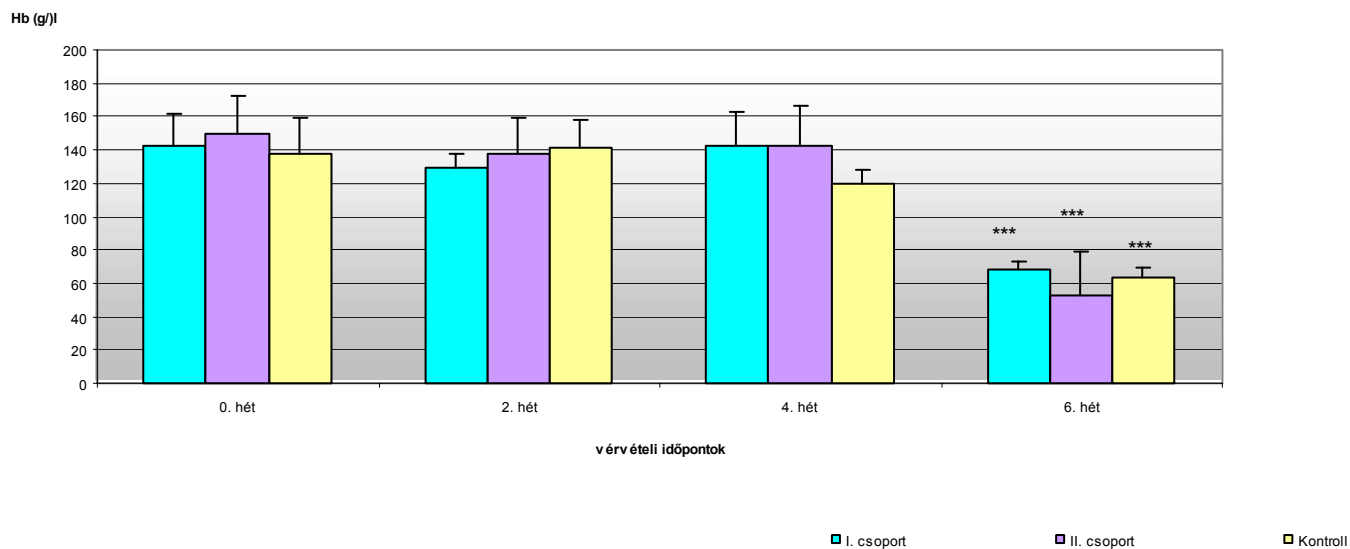
##### **4.2.5.1. A laboratóriumi vérvizsgálat eredményei**

A kísérlet alapértékeit illetve az alloxánózást követő változásokat a vizsgált vérparaméterekben a következő ábrák mutatják be.

A Ht és Hb adatok a kísérlet alatt kismértékben csökkentek mindhárom csoportban (46. 47. ábra). A hematokrit értékek a kísérlet alatt a fiziológiás értéktartományon belül maradtak (0,36-0,39 l/l). A hemoglobin mennyisége mindhárom vizsgált csoportban szignifikánsan lecsökkent a 6. hétre ( $p<0,001$ ).



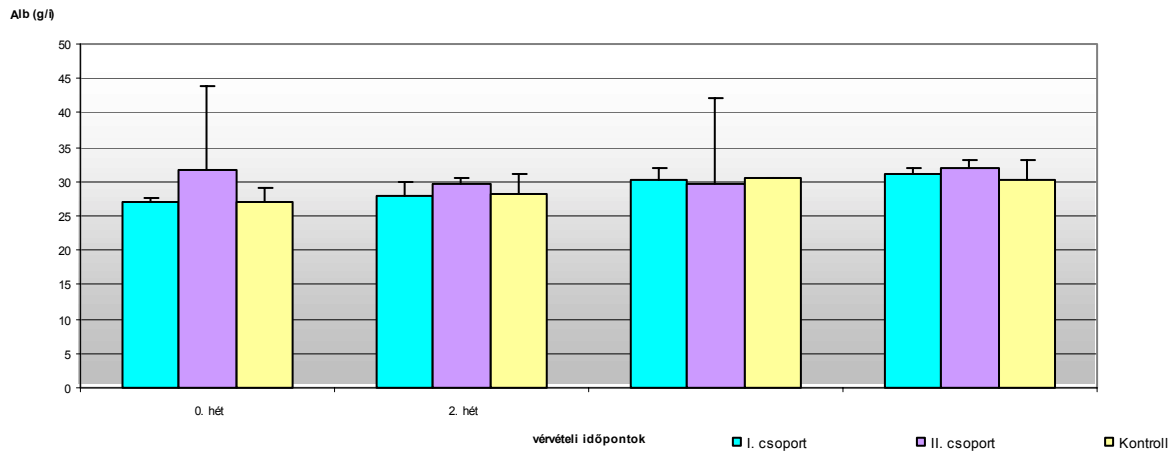
46. ábra: A vizsgált nyulak csoportonkénti hematokrit átlagértékei (n=7)



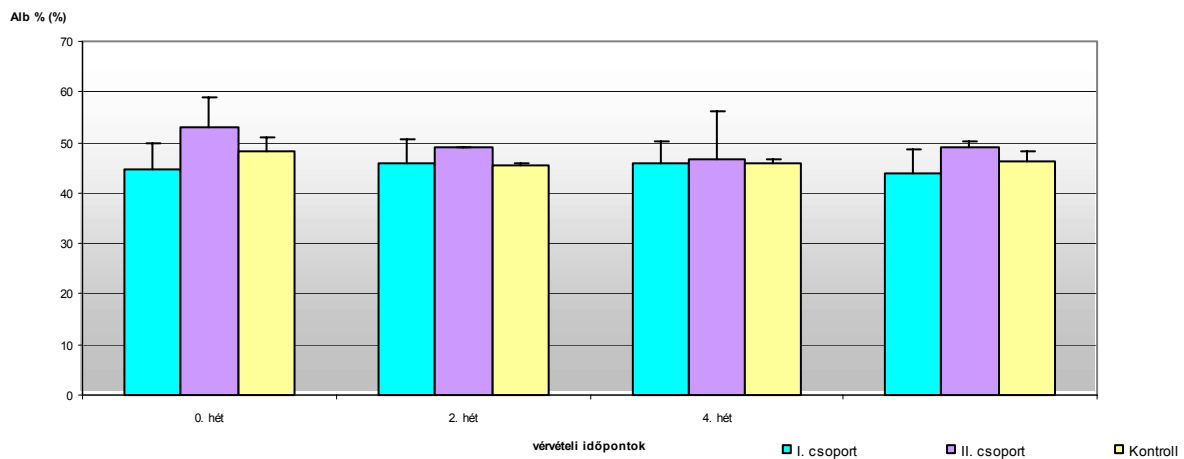
47. ábra: A vizsgált nyulak csoportonkénti hemoglobin átlagértékei (n=7) (\*\*\*) $p < 0,001$ )

Az albumin, albumin % és összfehérje értékek kismértékben növekedtek mindhárom csoportban (48-50. ábra), de szignifikáns különbséget sem a csoportok között sem a vizsgált időpontok között nem találtunk.

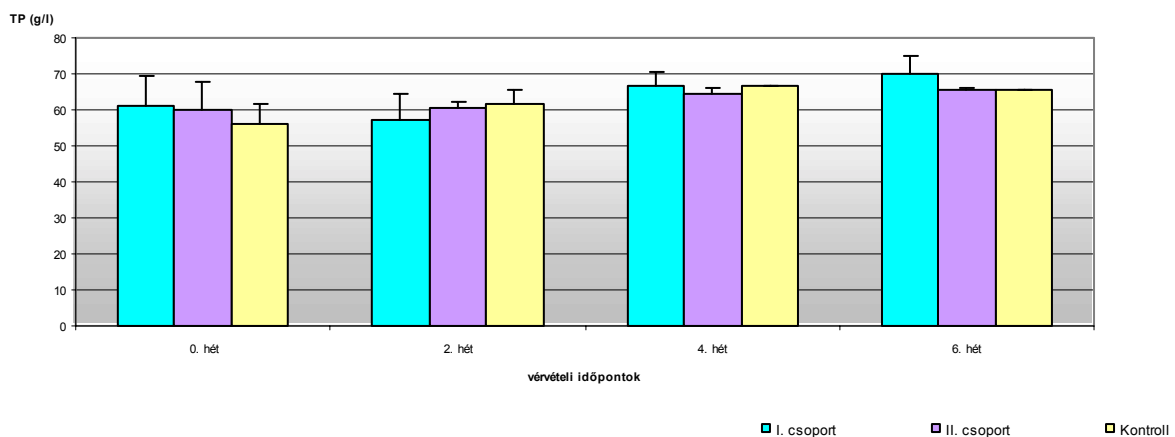
Az árpát is fogyasztó II. kísérleti csoport e paraméterei voltak a legmagasabbak, amely különbség főleg a kísérlet kezdetén az albumin értékének legkedvezőbb szintjét mutatta e csoportban.



48. ábra: A vizsgált nyulak csoportonkénti albumin átlagértékei (n=7)



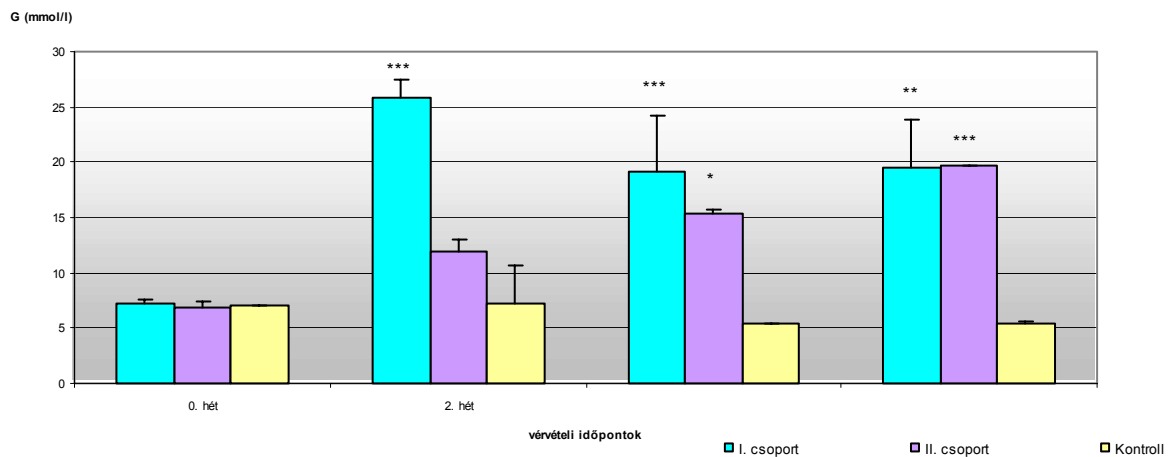
49. ábra: A vizsgált nyulak csoportonkénti albumin % átlagértékei (n=7)



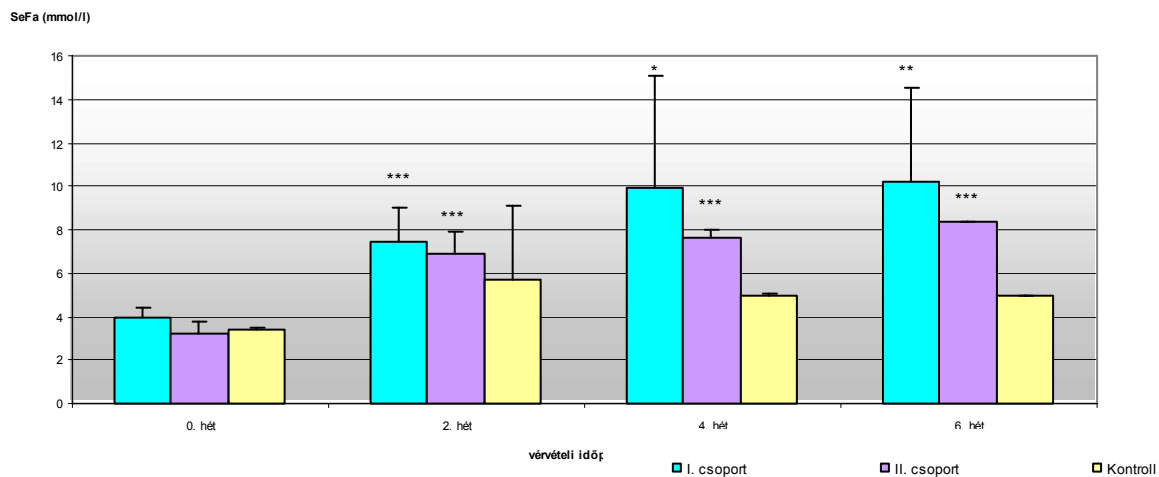
50. ábra: A vizsgált nyulak csoportonkénti összfehérje átlagértékei (n=7)

A szénhidrátparaméterek közül a vérglükóz (51. ábra) a kísérleti csoportokban ugyanakkorra és lényegesen emelkedett a kísérlet végére, de az árpával is etetett csoportban lassabban ( $p < 0,001$ ). A SeFa (52. ábra), valamint a GHb (53-54. ábra) (a kezdeti és a záró adatok az I., II. és III. táblázatban vannak) ugyanezt a tendenciát mutatják. A II-es csoportban mind a SeFa mind a GHb

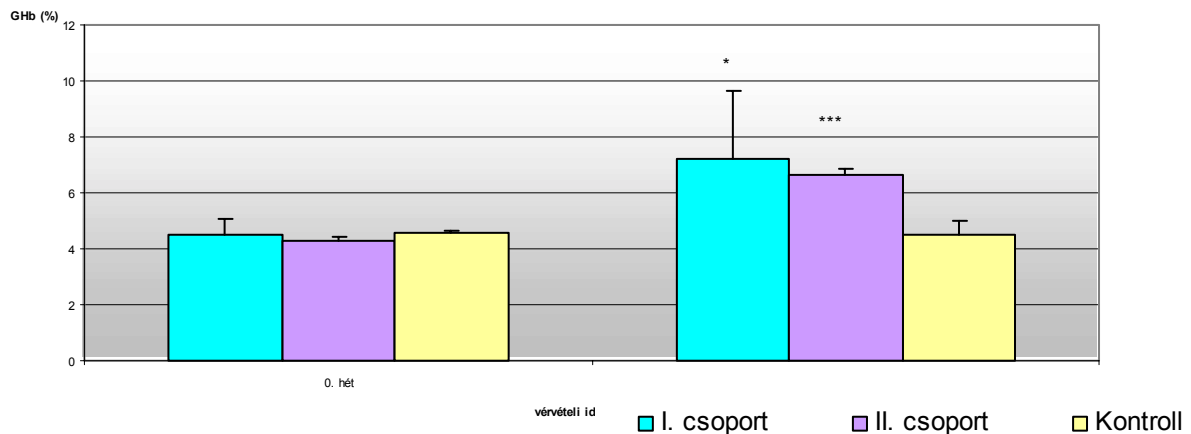
szignifikáns emelkedést mutat a hatodik hétre ( $p < 0,001$ ). Ugyanez az I-es csoportban a SeFa esetében ( $p < 0,01$ ), a GHb esetében pedig ( $p < 0,001$ ).



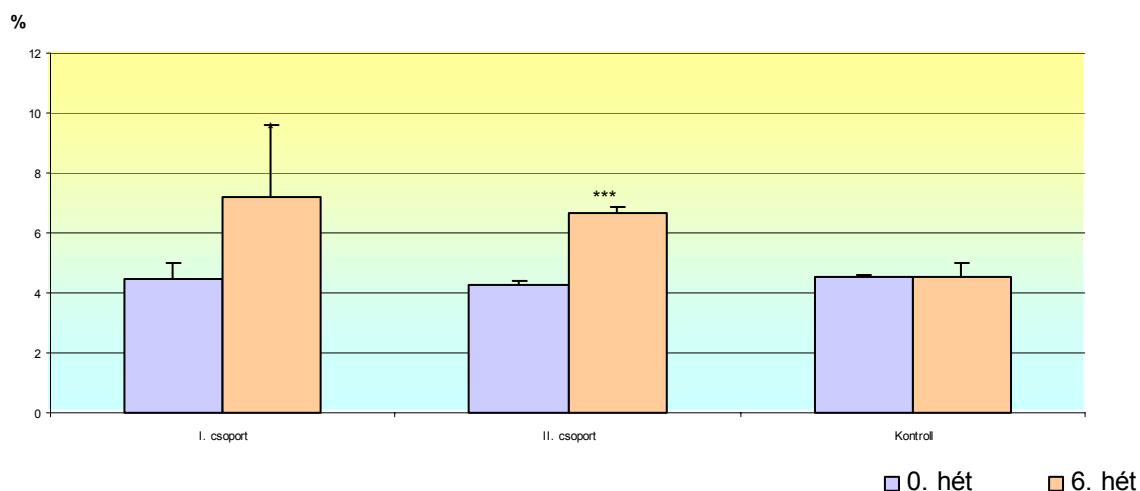
51. ábra: A vizsgált nyulak csoportonkénti glükóz átlagértékei ( $n=7$ ) (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ )



52. ábra: A vizsgált nyulak csoportonkénti szérumszükrozamin átlagértékei ( $n=7$ ) (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ )



53. ábra: A vizsgált nyulak csoportonkénti glikált hemoglobin átlagértékei ( $n=7$ ) (\* $p < 0,05$ , \*\*\*  $p < 0,001$ )



54. ábra: A vizsgált nyulak csoportonkénti glikált hemoglobin átlagértékei (n=7) (\*p<0,05, \*\*\* p<0,001) (csoportonként külön ábrázolva)

Az 19. táblázat a normál hízótápot fogyasztó kísérleti nyulak mért laboratóriumi paramétereit foglalja össze a kísérlet 6 hetes időtartama alatt végzett 4 vérvétel eredményei alapján. Mindkét kísérleti csoportban (I., II.) alloxánnal diabetest váltottunk ki. A 20. táblázatban szereplő adatok fele részben normál hízótápot fogyasztó, fele részben árpa kiegészítésben részesülő nyulak adatait jelenítik meg (n=7-7). A 21. táblázat a normál hízótápot fogyasztó, cukorbeteggé nem tett nyulak (kontroll) (n=7) adatait tartalmazza.

19.táblázat: Az alloxánnal kezelt, kizárólag normál hízótápot fogyasztott (I. csoport) mért vérparamétereinek értékei (n=7)

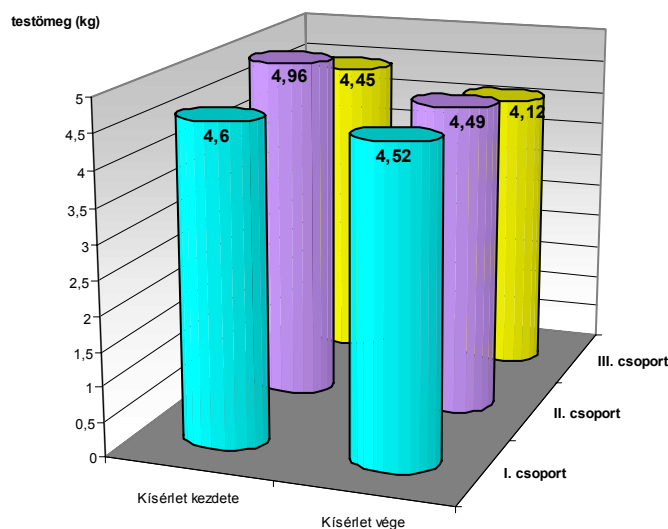
Vérvétel időpontja	Ht (l/l)	Hb (g/l)	Alb (g/l)	Alb %	TP (g/l)	SeFa (mmol/l)	G (mmol/l)	GHb(%)
0. hét x ± SD	0,38 0,04	142,86 19,11	27,03 0,61	44,57 5,07	61,34 7,86	3,94 0,48	7,14 0,55	4,49 0,56
2. hét x ± SD	0,35 0,03	129,56 7,65	27,87 1,93	45,91 4,65	57,18 7,18	7,43 1,54	25,97 11,52	-
4. hét x ± SD	0,35 0,03	142,38 19,93	30,16 1,74	45,74 4,57	66,48 4,17	9,91 5,14	19,10 6,87	-
6. hét x ± SD	0,35 0,04	68,26 5,18	31,15 0,90	44,05 4,75	70,25 4,75	10,19 4,32	19,48 8,43	7,20 2,41

20.táblázat: Az alloxánnal kezelt, fele részben normál hízótápot és fele részben árpát fogyasztott (II. csoport) mért vérparamétereinek értékei (n=7)

Vérvétel időpontja	Ht (l/l)	Hb (g/l)	Alb (g/l)	Alb %	TP (g/l)	SeFa (mmol/l)	G (mmol/l)	GHb(%)
0. hét x ± SD	0,39 0,06	149,71 22,83	31,75 12,21	45,06 30,21	60,03 7,52	3,26 0,53	6,91 1,54	4,30 0,13
2. hét x ± SD	0,37 0,05	138,15 21,57	29,61 0,87	48,88 0,25	60,56 1,47	6,86 1,08	11,93 6,10	-
4. hét x ± SD	0,38 0,04	142,00 25,03	29,61 12,50	46,77 9,40	64,50 1,49	7,62 0,40	15,30 9,76	-
6. hét x ± SD	0,34 0,00	52,62 26,02	32,06 0,95	48,98 1,14	65,44 0,43	8,38 0,00	19,65 5,16	6,67 0,22

21.táblázat: Az alloxánnal nem kezelt, kizárólag normál hízótápot fogyasztott (III. vagy kontroll csoport) mért vérparamétereinek értékei (n=7)

Vérvétel időpontja	Ht (l/l)	Hb (g/l)	Alb (g/l)	Alb %	TP (g/l)	SeFa (mmol/l)	G (mmol/l)	GHb(%)
0. hét x ± SD	0,38 0,03	137,60 21,20	27,18 1,80	48,33 2,60	56,24 5,60	3,42 0,04	7,00 1,60	4,55 0,06
2. hét x ± SD	0,35 0,01	141,60 16,80	28,06 2,90	45,54 0,30	61,62 3,70	5,71 3,40	7,24 2,10	-
4. hét x ± SD	0,36 0,02	119,60 8,90	30,57 0,09	45,93 0,90	66,56 0,05	4,95 0,09	5,40 0,50	-
6. hét x ± SD	0,35 0,03	62,92 6,00	30,26 2,80	46,09 2,10	65,65 0,07	4,95 0,04	5,50 1,00	4,53 0,46

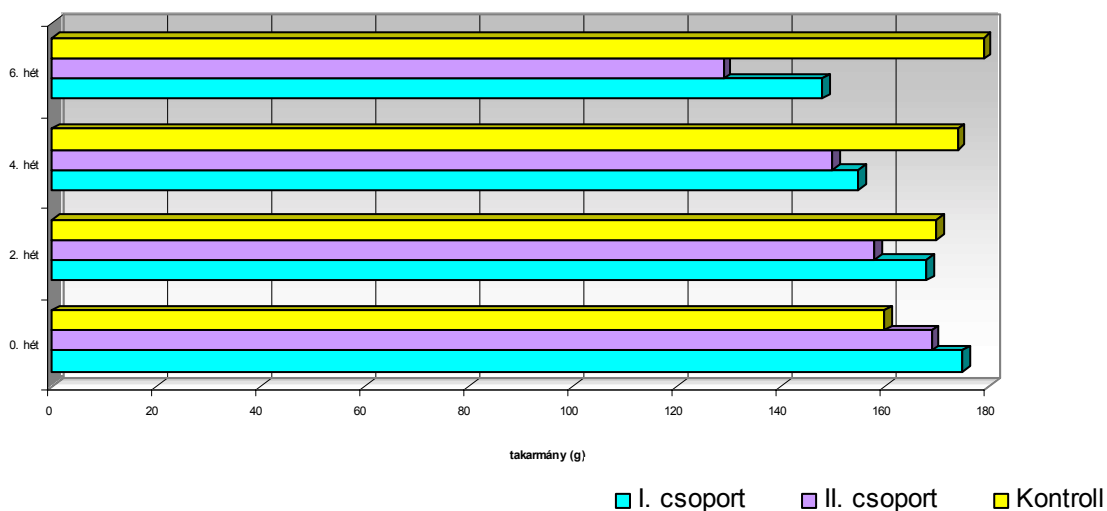


55. ábra: A kísérletbe vont nyulak testtömegváltozásai a kísérlet alatt

Az állatok testtömegét a kísérlet kezdetén és végén mértük meg. A mérési eredményeket az 55. ábra mutatja be. Ebből világosan kitűnik, hogy lényegi változás egyik csoportban sem alakult ki a testtömegekben a kísérlet alatt, bár mindhárom csoportban csökkenő tendenciát tapasztaltunk. A két érték közötti legkisebb változást az I-es csoportnál figyeltük meg, ahol csaknem azonos volt a kezdeti és a kísérlet végén mért testtömeg.

22. táblázat: A vizsgált nyulak kísérlet alatti napi takarmányfogyasztása grammban\* megadva a szórások feltüntetésével \* A mért mennyiségeket kerekítettük

	0. hét	2. hét	4. hét	6. hét
<b>I. csoport</b>	<b>175,00</b>	<b>168,00</b>	<b>155,00</b>	<b>148,00</b>
szórás	16,61	16,99	9,54	14,60
<b>II. csoport</b>	<b>169,00</b>	<b>158,50</b>	<b>155,50</b>	<b>129,00</b>
szórás	23,86	13,50	10,44	18,49
<b>Kontroll</b>	<b>160,50</b>	<b>170,00</b>	<b>174,00</b>	<b>179,00</b>
szórás	10,34	5,68	6,91	12,47



56. ábra: A vizsgált nyulak kísérlet alatti napi takarmányfogyasztása grammban

Az ábrából kitűnik, hogy az I-es csoport, amely kizárólag normál hízótápot kapott, napi takarmányfogyasztása a kísérlet kezdetén a legmagasabb volt. Az I-es csoport takarmányfogyasztása a kísérlet alatt mindvégig meghaladta a II-es csoportét, de a diabetes kialakulása után már a kontroll csoport (III.) mért takarmányfogyasztása alatt maradt (56. ábra).

#### 4.2.5.2. Kórszövettani eredmények:

Mint ahogy ez várható volt, a cukorbeteg állatok közül - annak ellenére, hogy az állatok az inzulint mindig csak steril fecskendővel, egyenként kapták, az egészséges kontrollhoz képest, melyeket szintén azonos gyakorisággal szűrtük meg tüvel, mint a cukorbetegeket - többen volt megfigyelhető tályogképződés a beszúrás helyén. Ezekből mintát véve, Staphylococcus aureus volt kitenyészthető. Ennek magyarázata, hogy a cukorbeteg egyedek magas vércukorszintje miatt fellépő immundeficit, így az állatoknak csökkent az ellenálló képessége.

Mint ahogy a 23. táblázatból kitűnik, a kísérlet végére 7 kezelt állat a két vizsgálati csoportból elhullott. Ezen állatok kórbonctani vizsgálata alapján heveny bélgyulladás miatt, illetve – egyéb kóros elváltozás hiányában – nagyon alacsony mért vércukor eredmény mellett (1-2 mmol/l) hipoglikémiás kómában pusztultak el. Lévén, hogy ezen eredmények nem képezték vizsgálatunk célját, ezeket szövettanilag a továbbiakban nem is mutatjuk be. A kontroll csoport egyedeiben patológiai elváltozást nem találtunk, így a boncolási eredmények táblázatban csak a két beteg csoport egyedeit tüntettük fel (23. táblázat).

A cukorbeteg állatok (I. II. csoport) részletes patológiai vizsgálat eredményei a következők:

#### *Hasnyálmirigy:*

- exokrin állomány

Úgy, mint az egészséges kontrollnál a cukorbeteg állatoknál jól elkülöníthetők a mirigyet felépítő mirigylebenyek, a szabályosan kialakított mirigyacinusokkal. Az interlobuláris réseket rendszerint zsírszövet tölti ki. A lobulusokat felépítő sejtek és magjai egységes szerkezetet mutatnak, a bazofilan festődő sejtmagvak jól elkülöníthetők az eozinofilan festődő citoplazmától.

- endokrin állomány

A cukorbeteg egyedek Langerhans-sziget állománya erősen atrofizált. Sem számban, sem nagyságban nem feleltek meg a szigetek az egészséges egyedben előforduló szigetek morfológiájával. A csak szórványosan található szigetekre jellemző lényeges megkisebbedésük, valamint „habos” szerkezetük. A diabeteses egyedeinél a szigetsejtek erőteljes számbeli csökkenése tapasztalható. Számos vakuolizált sejtet, illetve magnélküli sejtmaradványokat mutattunk ki. Kimutattuk az egyes sejtmagvak belső szerkezetének hiányát, az úgynevezett ballonizáló degenerációt is. A szigetállományban  $\beta$ -sejtek jelenléte nem figyelhető meg, ezt alátámasztja az elektromikroszkópos vizsgálat is. A vizsgált metszeteken egységesen az aktív  $\alpha$ -sejtek láthatók, bennük glukagon granulomokkal,  $\beta$ -sejt viszont egy sem volt kimutatható.

#### *Máj:*

A cukorbeteg egyedek mája makroszkóposan nem, vagy alig mutatott színbeli elváltozást (halványabb sötétvörös szín), alak, vagy nagyság szerint sem volt eltérés tapasztalható az egészséges kontrollhoz képest. Fénymikroszkóposan, PAS festés mellett megfigyelhető a cukorbeteg I-es csoport egyedeinek májában az erőteljes periportális glikogénmegfogyás. A hematoxin-eosin festés mellett egyes cukorbeteg állatokban megfigyelhető a májsejtek anizocytózisa, a májsejtsorok felbomlása, egy egyednél gyulladós gócok, valamint több egyednél centrolobuláris közepes, illetve nagy cseppes zsíros elfajulás.

#### *Vese:*

A cukorbeteg állatok veséin makroszkóposan nem lehetett elváltozást tapasztalni. A fénymikroszkópos vizsgálat azonban több egyednél igazolta a kis, vagy közepes fokú glikogén/zsír lerakódást a tubulusban. Több egyedben megfigyelhető volt a glomerulonefrózis is. A helyenként megfigyelt subcapsuláris mészlerakódás nem állt a cukorbetegséggel összefüggésben. Több állatban a fentiekén kívül még intersticiális komplex mononukleáris plazmasejtes gyulladás is megfigyelhető. A cukorbetegségre a fentiekén felül még jellemző tubulonephrózis egyetlen egyedben sem volt megfigyelhető.

#### *Szívizom:*

A szívizom sem mutatott makroszkóposan elváltozást, sem nagyságban, sem alakban. A hosszan fennálló és rosszul kezelt cukorbetegséggel egyébként velejáráó dilatációs kardiomiopátia szövettanilag sem volt még kimutatható. Több állatban lehetett viszont szövettanilag igazolni az intersticiális vizenyőt, illetve focális necrózist, heveny szívizomdegenerációval. Egy-két esetben gyulladós gócok is megfigyelhetők.





### 4.2.5.3. Értékelés, megbeszélés

A Ht és Hb adatok a kísérlet alatti kismértékű csökkenése, és az albumin, albumin % és összfehérje értékek mindhárom csoportban történő kismértékű növekedése (46-50. ábra) arra utal, hogy a naponkénti ellenőrző vérvételek folyamatos, kismértékű vérvesztést okoztak az állatoknak, amely a lassabban pótlódó vörösvérsejtek elvesztése miatt így mutatkozott meg. Ugyanakkor a plazmafehérjék gyorsabb regenerációs képessége miatt itt nem történt veszteség. A naponkénti vérvételekre azért volt szükség, hogy a kísérletesen kiváltott cukorbetegség mértékének megfelelően határozhassuk meg a klinikai tünetek adagolására szánt inzulin injekciók szükségességét és az adag mennyiségét, illetve a kísérlet kezdetén a hipoglikémia kialakulásának enyhítését hivatott glükóz oldat beadását.

A 6. heti drasztikus Hb csökkenése valószínűleg nincs kapcsolatban a cukorbetegséggel, mivel a kontroll (III: csoportban) is tapasztalható.

A szénhidrátparaméterek közül a vérglükóz (51. ábra), valamint a SeFa (52. ábra) és a GHb (53., 54. ábra és a 19., 20. és 21. táblázat) szignifikáns ( $p < 0,001$ ) emelkedése, mindkét cukorbeteg csoportban várható volt, és jól egyezik az irodalmakban lévő nagyszámú hasonló leírással, amelyek az emberben és a társállatokban kialakuló cukorbetegség lefolyását, kezelését mutatják be (KERÉNYI és mtsai., 1986, SUHONEN et al., 1989, KOIKE et al., 1995, MILLER, 1995, THORESEN et al., 1995, FELDMAN, 2000, RAND, 2000). AUSTIN (1987) in vitro és in vivo vizsgálatai szerint diabetes esetén a vér total plazmafehérjéinek glikációja megnövekszik. Az 51., 52. és 53. ábrákon a vérglükóz és glikált fehérjék közti korrelációk (G-SeFa 1 hét (2.4.2. vizsgálat), G-GHb 2 hét (2.4.4. vizsgálat), jól láthatók.

Nem is a fenti bizonyított tény kísérletes reprodukálása volt célunk, hanem az, hogy enyhítheti-e az árpa adagolása a kialakuló klinikai tüneteket, és a laboratóriumi paramétereket mérsékelni képes-e.

Valóban az árpát is fogyasztó II. kísérleti csoportban volt a legkedvezőbb valamennyi paraméter alakulása, ill. az árpával is etetett csoportban lassabban alakultak ki a diabetes tünetei. Ez jól egyezik az irodalomban leírtakkal patkánykísérletben (MAHDI et al. 1994), hiszen az árpa rosttartalma igen magas (30-80g/kg szá.) míg energiatartalma relatíve kicsi (15,10 MJ/kg szá.), ezért alkalmas a cukorbetegség diétás kezelésére (JEROCH and DÄNICKE, 1995). (A normál hízótáp 16% fehérjét és 9,5% DE-t tartalmazott.) Az árpa magas  $\beta$ -glükán tartalma szintén előnyös e vonatkozásban (WURSCH and PI-SUNYER, 1997).

A testtömeg mérések bizonyítják (55. ábra) az inzulinkezelés hatékonyságát. Az I-es csoport egyedeiben csak minimális testtömegcsökkenés következett be a kísérlet alatt, még a kontroll csoportnál is nagyobb különbség alakult ki a kezdeti és a kísérlet végi testtömegek között.

Ez egybevág BÖLCSHÁZY (1994) nyulakban végzett vizsgálati eredményével, miszerint az inzulinnal kezelt egyedek testsúlya nem csökken lényegesen a betegség hatására, sőt egyes intenzíven kezelt egyedeknél még testtömeg növekedés is tapasztalható.

A takarmányvisszamérés eredményeiből arra következtethetünk, hogy a diabetes csökkenti az étvágyat (56. ábra), az inzulinkezeléstől függetlenül, mivel mindkét beteg csoportban (a kontrollal ellentétben) csökkent a napi takarmányfogyasztás. A kiváltott betegségen felül adódott még az új környezet, az új takarmányösszetevő (árpa), a naponkénti vérvételek illetve egyéb külső zavaró tényezők, amik hozzájárulhattak az állatok kedvetlenségéhez, étvágytalanságához. A takarmányvisszamérésekből az is kiderült, hogy az állatok kevésbé szívesen fogyasztották az árpát. Viszont az elfogyasztott mennyiség elég volt ahhoz, hogy kimutassuk az árpa jótékony hatását a betegség alakulására nézve.

Összességében megállapítható, hogy az állatok glikált paraméterekkel kiegészített laboratóriumi vizsgálata egyes szénhidrátmetabolizmust érintő betegségek kialakulását már a szubklinikai

fázisban felismerhető teszi. Így a hatékony megelőzés és kezelés (takarmányváltás, gyógykezelés) előbbre hozható.

A kórszövettani eredményekből megállapítható, hogy a tartósan magas vércukorszint mellett a késői szövődmények nyulakban is relatíve korán jelentkeznek az egyes szervekben, így a májban, vesében és az erek falaiban. A szemben, kifejezetten a szemlencsében, az agyban, perifériás idegrendszerben sem makroszkópos, sem szövettani elváltozást nem lehetett kimutatni.

Ez nem egyezik a kutyák cukorbetegségénél tapasztaltakkal, a szemlencsében cataract képződés a diabetes kialakulását követő 3-4. héttől figyelhető meg. De nyulakban is leírták a szemlencse cataracta képződését (EWRINGMANN és GÖBEL, 1998). Mindössze egyetlen egyed vázizomzatában mutatkozott egy fénymikroszkóposan kimutatható nagyon enyhe fokú atrófia. A kísérlet hossza nem volt elegendő ahhoz, hogy ezekben a szervekben a cukorbetegsége jellemző késői szövődmények kialakulhassanak.

Az árpa antidiabetogén hatását a boncolás alatt két elváltozásnál érzékeltük. Az árpát is fogyasztott csoport (II.) egyedeinél nem mutatuk ki a máj zsíros elfajulását (a másik csoport egyedeinél igen), illetve a májsejtek glikogénmegfogyása is kisebb mértékű volt a II.es csoportban. Az árpa jótékony hatását igazolja, hogy a II-es csoportban kevesebb elhullás következett be a kísérlet alatt.

A kórszövettani eredmények ismeretében megállapíthatjuk: ahhoz, hogy a cukorbetegsége jellemző szövődmények az egész szervezetben, mint pl. szem, agy, perifériás idegrendszer is kialakuljanak, a kísérleti időtartamot hosszabbra, valószínűleg 5-6 hónapra kell tervezni. Mivel az elhullás a cukorbeteg egyedeknél gyakoribb, ezért a vizsgálat nagyobb egyedszámot igényelne, de hangsúlyozandó az állatvédelem elveinek szigorú figyelembe vétele az állatlétszám meghatározásánál.

## 5. KÖVETKEZTETÉSEK, JAVASLATOK

A nyúl-fajban folytatott kísérleti eredményeink szerint az állatok laboratóriumi vizsgálata, ezen belül is a vér anyagcsere-paramétereinek meghatározása, segíti az optimális fejlődés, tartás, takarmányozás és az egészségi állapot ellenőrzését.

Vizsgálataink alapján a humán gyakorlathoz hasonlóan a nyúl modellállatban végzett kísérleteink szerint a gazdasági haszonállatok laboratóriumi érvizsgálatait javasoljuk a glikált paraméterek (szérum fruktózamin és a glikált fehérje) mérésével kiegészíteni, hogy az egyed szénhidrátmetabolizmusról hiteles képet kaphassunk.

A SeFa mérését az egyszerűsített makro módszerünkkel minimális anyagi ráfordítással lehet meghatározni a kevésbé műszerezett laboratóriumokban is, mind friss vérplazmából, mind pedig +4°C-on 1 napig tárolt, illetve -20°C-on akár 1 hétig hűtött vérmintából. A GHb mérését friss vérmintából javasoljuk elvégezni.

A glikált paraméterek meghatározása azért is fontos, mert a vérglükóz mért értéke nem minden esetben tekinthető mértékadónak a szénhidrát metabolizmus vizsgálatában, hiszen néhány változás, pl. a szimpatoadrenális rendszer aktivitásának növekedése megváltoztathatja annak aktuális értékét. Míg ezalatt a glikált paraméterek értéke stabil, megbízható, nem változik. Az ismételt vérvételek szénhidrát anyagcserére gyakorolt hatásának a házinyúlban a glikált fehérjék és a vérglükózsintek meghatározásával történő vizsgálata is erre hívta fel a figyelmet.

Vizsgálataink során bizonyítást nyert, hogy a szénhidrát metabolizmust jelző paramétereket (G, SeFa, GHb) nem csak önmagukban, hanem együttesen érdemes értékelni. Megállapítottuk, hogy nyúl-fajban a glükóz az 1 héttel későbbi szérum fruktózaminnal ( $r=0,91$ ) és a 2 héttel későbbi glikált hemoglobinnal ( $r=0,85$ ) mutat szoros korrelációt.

A házinyulak ellés körüli időszakában vizsgált, takarmányozásban kissé eltérő három csoportjában a fontosabb tendenciák a következők. Az összfehérje magasabb értékei a magasabb fehérjetartalmú takarmányt fogyasztó II. és III. csoport közül főleg a II. csoportban jelentkeztek. A mért összfehérje szintet azonban nem a fogyasztott magasabb fehérjetartalmú nyúltakarmány indokolja, hiszen az albumin értékek közel azonos szintűek a három vizsgált csoportban. A globulin frakció növekedésének tudható be tehát a különbség, melynek hátterében valószínűsíthetően egészségügyi probléma állt.

A szénhidrátanyagcsere paramétereiben (vérglükóz, SeFa) tapasztalt csökkenés az emelt energiaszintű nyúltápot fogyasztott anyagokban meglepőnek tűnhet, és arra utal, hogy a takarmány értékesülésében nem csupán a szénhidrátkomponens mennyiségét, hanem a fehérjekomponenshez viszonyított arányát is tükrözi e jelenség.

Ugyanis a kontrollhoz, azaz a normál hízótáphoz képest, amelyet az I. csoport fogyasztott a kísérlet egész tartama alatt, a III. csoport anyái nem csupán emelt szintű energia, hanem nagyobb mértékű fehérjeellátásban is részesültek egyidejűleg. Így ezek aránya csupán a II. csoportban tért el a fehérje javára.

Az általunk értékelt termelési eredmények (élve maradt szopósok %-os mennyisége, átlagos alomszám) a magasabb szénhidrát és fehérjetartalmú tápot fogyasztó anyagokban voltak a legkedvezőbbek. Az anyák napi testtömeg változásai is e csoportban voltak a legkiegyenlítettebbek, így megállapítható, hogy a kísérletileg összeállított takarmány a magasabb beltartalmi értékek miatt némileg drágább ugyan, de a tenyésztési paraméterek pozitív alakulása ezt a többletráfordítást mégis gazdaságossá teszi.

Megállapítható, hogy az etetett takarmány fehérje és szénhidrát beltartalmi értékeit a legstabilabban a glikált fehérjék, leginkább a GHb mutatta. Ennek mérése azért is jelentős, mert a hagyományosan meghatározott összfehérje értéke a fentieknek megfelelően nem csak a takarmány beltartalmán

alapul, hanem egyéb tényezők, pl. gyulladás, immunológiai állapot (immunglobulinok) is befolyásolhatják. A szimpatoadrenális helyzet aktuális változásai pedig a vérglükóz szinteket módosítják.

A takarmányozás laboratóriumi paramétereire kifejtett hatásának értékelésekor szükséges volt a különböző időpontokban mérhető, az irodalomban nem szereplő fiziológiás értékek meghatározása, hiszen ezekhez tudjuk a változásokat hasonlítani.

Mindhárom csoport szopós nyulainak paraméterei jól tükrözték az anyai értékeket az élet első időszakában, majd folyamatosan a saját vérképzési funkciók tökéletesedésével kialakultak az adott kornak megfelelő fiziológiás értékek az általunk vizsgált paraméterekben is.

A házinyúlban alloxánnal kísérletesen kiváltott diabetes mellitus hatásainak vizsgálati eredményei kiegészítő információul szolgálhatnak a természetes úton létrejövő (pl. társállatoknál) cukorbetegség gyógyításában. Ebben a kísérletben igazoltuk a már mások által is felvetett árpa antidiabetogén hatását (MAHDI, et al., 1994, WURSCH és PI-SUNYER, 1997). Ezen következtetésünket arra alapozzuk, hogy az árpát is fogyasztó kísérleti csoportban volt a legkedvezőbb valamennyi paraméter alakulása, ill. az árpával is etetett csoportban lassabban alakultak ki a diabetes tünetei. Eszerint az árpa relatíve alacsony energiatartalma és magas rosttartalma révén alkalmas a cukorbetegség diétás kezelésére.

Kísérletünkben az árpa etetését sikerült pontosan kontrollálni (egyedi ketrecekben tartott állatoknál az el nem fogyasztott táp pontos visszamérésével), azonban a jövőben hasonló elven összeállított kísérleteknél érdemesebb lenne a kísérleti tápot granulátumként előállítani. Ez egyszerűbbé tenné a technikai kivitelezést.

Nagyobb egyedszám is indokolt lehet, hiszen a gondos inzulinkezelés ellenére is –ilyen súlyos elváltozások kialakulásánál– elkerülhetetlen egyes kísérleti állatok elhullása.

A kórszövettani eredmények alapján megállapítható, hogy a diabetes késői szövődményeinek kialakulásához nem elegendő a vizsgált kilenc hetes időszak, ezért ennek vizsgálatához a kísérlet időtartamát növelni szükséges.

Az, hogy bizonyítást nyert a glikált fehérjék vizsgálatának jelentősége, egyben azt is jelenti, hogy e lehetőség révén egyidejűleg három időpont szénhidrátállapotáról szerezhetünk információt egyetlen vérvétel eredményeiből. Ez lehetővé teszi számunkra, hogy szakmailag igényesebb eredményekhez jussunk, és ezzel egyidejűleg az állatvédelem szempontjait is jobban érvényre tudjuk juttatni.

## 6. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. A házinyúl irodalomból hiányzó fiziológiás glikált alapparamétereinek meghatározása, különböző életkorokban és ivari állapotokban, különböző beltartalmi értékű tápok etetésekor.
2. Újszülött és fiatal házinyulakban a felnőtt és a fetális hemoglobin (HbA és HbF) arányának alakulása során a 2-7. életnap körül a HbF-et 50 %-ban felváltja a HbA, majd előbbi a 31. nap tájékán szinte teljesen eltűnik a nyulak véréből.
3. Házinyulakban a glikált vérparaméterek közül a GHb a 2 héttel korábbi vérplazma glükózzal erős, szignifikáns retrospektív korrelációban van ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ). A SeFa az 1 héttel korábbi vérplazma glükózzal mutatja ugyanezt a korrelációt ( $r=0,91$ ;  $p<0,05$ ).
4. A kísérletesen (alloxánnal) házinyulakban kiváltott diabetes mellitus tüneteinek kialakulása, ill. szénhidrátparamétereinek (vérglükóz, SeFa, GHb) növekedése a takarmányba kevert árpával késleltethető, ill. mérsékelhető.
5. A monogasztrikus háziállatok közül tanulmányozott házinyúl (új-zélandi fehér nyulak) szénhidrát metabolizmusának vizsgálatáról összegzésként megállapítható, hogy a glikált fehérjék e fajokban is jó markernek bizonyultak a vérglükóz koncentrációk hosszabb távú, biztosabb meghatározására. Ezért a három paraméter (vérplazma glükóz, SeFa és GHb) együttes meghatározása a szénhidrát-anyagcsere elemzését e fajokban is hitelesebbé teszi.
6. Egy modern, a monogasztrikus háziállatok, ezen belül különösen a házinyúl takarmányozásának hatását mutató, a szénhidrát- és fehérjeanyagcseréjét jellemző, ún. metabolikus profilteszt vizsgálatában a „hagyományos” vérparaméterek (pl. az általunk is vizsgált hematokrit, hemoglobin, összefehérje, albumin és vérglükóz) mellé fontos lenne a glikált paraméterek (glikált hemoglobin és/vagy szérum fruktózamin) felvétele is.

## 6. ÖSSZEFOGLALÁS

A háziállatok laboratóriumi vizsgálata (a vér anyagcsere-paramétereinek meghatározása) – e munkában a monogasztrikus állatok közül a tenyésznyúl, illetve a laboratóriumi nyúl esetében segíti az optimális fejlődés, tartás, takarmányozás, egészségi állapot stb. ellenőrzését.

A vizsgálatok célja annak megállapítása volt, hogy a házinyúl esetében, mennyire illeszthetők be az eddigi ún. metabolikus profilteszt vizsgálatokba az eddig használt jellemző paraméterek (albumin, összfehérje, IgG, mint a fehérje anyagcsere, és a vérplazma glükóz, mint a szénhidrátanyagcsere alapvető paraméterei) közé a stabilabb glikált fehérje paraméterek. Hiszen szarvasmarhában, az emberhez hasonlóan, a glikált hemoglobin (GHb) a 4 héttel korábbi és a szérum/plazma fruktózamin (SeFa) a 2 héttel korábbi vérglükóz értékkel igen szoros korrelációt mutatott.

A nyolcvanas évek közepétől a vér glikált fehérjéinek meghatározása a humán diabetes kontrolljának fontos elemévé vált. A gazdasági, különösen a monogasztrikus háziállatokra vonatkozóan – hacsak nem azok cukorbetegségével kapcsolatban – kevés az irodalmi adat. A következőkben a saját laboratóriumi vizsgálatok eredményeit ismertetem, a glikált paraméterek vizsgálatára fókuszálva.

Az ismételt vérvételek szénhidrát anyagcserére gyakorolt hatásának vizsgálata házinyúlban a glikált fehérjék és a vérglükózsintek meghatározásával felhívta a figyelmet arra, hogy a vérglükóz mért értéke nem minden esetben tekinthető mértékadónak a szénhidrát metabolizmus vizsgálatában, mert néhány változás, pl. a szimpatoadrenális rendszer aktivitásának növekedése megváltoztathatja annak aktuális értékét, míg ezalatt a glikált paraméterek értéke nem változik.

Ezért:

Meghatározásra kerültek a házinyúl (irodalomból hiányzó) fiziológias glikált alapparaméterei, különböző életkorokban és ivari állapotokban, különböző beltartalmi értékű tápok etetésekor.

A felnőtt és a fetális hemoglobin (HbA és HbF) arányának vizsgálata újszülött és fiatal házinyulakban megmutatta, hogy a 2-7. életnap körül a HbF-et 50 %-ban felváltja a HbA, majd előbbi a 31. nap tájékán szinte teljesen eltűnik a nyulak véréből.

A glikált vérparaméterek és a vérglükóz közötti korreláció meghatározása házinyulakban megmutatta, hogy a GHb a 2 héttel korábbi vérplazma glükózzal erős, szignifikáns retrospektív korrelációban van ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ).

A SeFa az 1 héttel korábbi vérplazma glükózzal mutatja ugyanezt a korrelációt ( $r=0,91$ ;  $p<0,05$ ).

Az alloxánnal kísérletesen kiváltott diabetes mellitus hatásainak vizsgálatára házinyúl modellállatban főleg azért került sor, hogy a normál táppal, illetve árpával kiegészített takarmánnyal etetett csoportokban szerzett adatok kiegészítő információul szolgálhassanak a természetes úton létrejövő (pl. kutya, macska) cukorbetegség gyógyításában.

A monogasztrikus háziállatokon belül tanulmányozott házinyúl szénhidrát metabolizmusának vizsgálatáról összegzésként megállapítható, hogy a glikált fehérjék e fajban is jó markernek bizonyultak a vérglükóz koncentrációk hosszabb távú, biztosabb meghatározására.

Ezért a három paraméter (vérplazma glükóz, SeFa és GHb) együttes meghatározása a szénhidrát-anyagcsere elemzését e fajokban is hitelesebbé teszi.

Azzal, hogy e lehetőség révén egyidejűleg három időpont szénhidrát állapotáról szerezhetünk információt egyetlen vérvételi szúrással, lehetővé teszi számunkra, hogy szakmailag igényesebb

eredményekhez jussunk, de ezzel egyidejűleg az állatvédelem szempontjait is jobban érvényre tudjuk juttatni.



## SUMMARY

The laboratory investigation of the domestic animals (the determination of the metabolic parameters of the blood) –in this work in case of the monogastric animals – breeding and laboratory rabbits and other species, such as horse, swine and dog – helps with the control of optimal development, keeping, feeding, state of health, etc.

The aim of the investigations was to determine in which measure may be inserted the more stable, modern glycated protein parameters to the earlier adapted so called metabolic profile investigations (albumin, total protein, IgG and blood plasma glucose were regarded as the ground parameters of the protein and carbohydrate metabolism, respectively) in especially in case of the rabbit. Its reason was, that the glycated hemoglobin (GHb) and the serum/plasma fructosamine (SeFa) showed a close correlation like in the humans also in the cows with the blood plasma glucose levels, measured 4 and 2 weeks earlier, respectively.

From the mid-eighties determination of the glycated parameters of the blood became an index of human diabetic control. But only few investigations exist in the literature concerning farm animals, especially the monogastric ones (if not in connection with their own diabetes). The followings report about the results of the own laboratory investigations, focussed on the glycated parameter determinations.

The examination of the effect of repeated blood takings on carbohydrate metabolism in rabbits with the determinations of glycated proteins and blood glucose levels called the attention on the fact, that the measured value of blood plasma glucose is not always reliable, because some changes, e.g. the sympathoadrenal activation may alter its actual value. During this time the glycated parameters remain the same.

That is why:

There were determined the physiological glycated ground parameters of the rabbit (not existing in the literature yet) in different ages and reproductional states, in case of feeding by normal foods and feeding by different values and rations of foods, as well.

Investigation of the ration of adult and fetal hemoglobin (HbA and HbF) in newborn and young rabbits showed, that the 50 % of HbF changes to HbA between the 2<sup>nd</sup>-7<sup>th</sup> days of life. At about the 31<sup>st</sup> day of life, HbF nearly totally disappears from the blood of young rabbits.

The determination of the correlation of the glycated blood parameters and blood plasma glucose in rabbits showed a close, significant, retrospective correlation between GHb and the blood plasma glucose concentrations, measured 2 weeks earlier ( $r=0.85$ ;  $p<0.05$ ).

Also the same correlation was found between SeFa and the 1 week earlier measured blood plasma glucose concentration ( $r=0.91$ ;  $p<0.05$ ).

There were investigated the effects of by alloxan experimentally induced diabetes mellitus in rabbit modell animals mainly for the reason, that the obtained laboratory data in groups, feed with normal and barley completed foods could serve as additional informations in the treatment of naturally formed diabetes mellitus (e.g. in dogs and cats).

The investigation of the carbohydrate metabolism of the monogastric rabbit concluded, that the glycated proteins proved to be better markers for the long term, most certain determinations of blood glucose levels. That is why the determination of all three parameters (blood plasma glucose, SeFa, GHb) increases the reliability of the analysis of carbohydrate metabolism also in rabbits.

The fact, that we can obtain with this possibility information about the carbohydrate status of three terms with only one blood taking from the animal, helps us with getting of results with higher level and we can better apply the wiefs of animal protecting, as well.

## IRODALOMJEGYZÉK

- ABOUL-ELA, S., ABDEL-RAHMAN, G.A., ALI, F.A., KHAMIS, H.S., ABD EL-GALIL, H. KH.: Practical recommendations on minimum and maximum fiber levels in rabbit diets. *6<sup>th</sup> World Rabbit Congress*. Toulouse, 1996. 1. 67-72.
- ABRAHAM, E.C. – STALLINGS, M. – ABRAHAM, A. – ELSEWEIDY, M.M.: Affinity chromatographic quantitation of glycosylated hemoglobin in newborn infants. *Hemoglobin*. 1983. 7. 449-460.
- AKOL, K.G, WADDLR, J.R., WILDING,P.:Glycated hemoglobin and fructosamine in diabetic and nondiabetic cats. *Journal-of-the-American-Animal-Hospital-Association*. 1992. 28. 227-231.
- ALLEN, D.W., SCHROEDER, W.A., BALOG, J.: Observation on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin: a study of the effects of cristallization and chromatography on the heterogeneity and isoleucine content. *J. Amer. Chem. Soc.* 1958. 80. 1628-1634.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Management of Diabetes in Correctional Institutions, *Diabetes Care*. 1998.a 21. 80-81.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*. 1998.b 21. 23-31.
- ANDERSSON, A.: Characterisation of Barley and Barley Fractions, with Emphasis on Dietary Fibre and Starch. Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala - Sweden, 1999.
- ANDRESEN, E.: Blood groups, immunogenetics and biochemical genetics. In: Swenson, M.J. (ed.): *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. Cornell University Press. Ithaca - London. 1977. 48-64.
- ARNQVIST, H.J.: Effect of alloxan-diabetes on the metabolism of rabbit colon smooth muscle. *Acta Physiol Scand*. 1975. 93. 500-504.
- ASNA-UROOJ, VINUTHA, S.R., SHASHIKALA-PUTTARAJ, LEELAVATHY,K. HARIDASARAO, P.: Effect of barley incorporation in bread on its quality and glycemic responses in diabetics. *International-Journal-of-Food-Sciences-and-Nutrition*. 1998. 49. 265-270.
- AUSTIN, G.E., MULLINS, R.H., MORIN, L.G.: Non-enzymic glycation of individual plasma proteins in normoglycemic and hyperglycemic patients. *Clin. Chem*. 1987. 33. 2220.
- AYYAT, M.S., YAMANI, K.A., BASSUNY, S.M., EL-GENDY, K.M., ABDALLA, M.A.: A study on using different energy levels for growing rabbit sin Egypt. *J. Options Méditerranéennes*. CIHEAM, 2001. 8. 131-139.
- BABIN, D.R., SCHROEDER, W.A., SHELTON, J.R., SHELTON, J.B., ROBBERSON, B.: The amino acid sequence of the  $\gamma$  chain of bovine fetal hemoglobin. *Biochemistry*. 1966. 5. 1297-1310.
- BAYNES, J.W., THORPE, S.R., MURTIASHAW, M.H.: Nonenzymatic glycosylation of lysine residues in albumin. *Methods in Enzymology*. 1984. 106. 88-98.
- BÁLINT, P.: Orvosi élettan 1+2, Medicina. Budapest, 1986.

BÁRDOS, L. – OPPEL, K.: Módosított BCG reagens szérum-albumin meghatározására. *Laboratóriumi Diagnosztika*. 1986. 13. 123.

BÁRDOS, L., OPPEL, K.: Different separation techniques for the evaluation of glycohemoglobin levels in cows. in: *Chromatography '87*, edited by H. KALÁSZ and E.S. ETTRE, Akadémiai Kiadó, Budapest. 1988. 31-38.

BÁRDOS, L., OPPEL, K., KOCH, A. KARCHESZ, K.: Néhány módosítás a glikált hemoglobin (GHb) REANAL diagnosztikai Kittel történő meghatározásában. *Laboratóriumi Diagnosztika*. 1990. 17. 18-19.

BEAUVILLE, P., RAYNOUND ÉS VARNAY (1985) IN HOLDAS S. (1985): *Nyúltenyésztők kézikönyve*. Mezőgazdasági Kiadó. Budapest, 1985. 205.

BELENGUER, A., BALCELLS, J., FONDEVILA, M., TORRE, C., GUADA, J.A.: Effect of dietary carbohydrates on caecotrophes production. Purine derivatives methods against faecal collection. *7<sup>th</sup> World Rabbit Congress*. Valencia, Spain, 2000. 101-107.

BELL, D.J.: Plasma glucose. IN BELL, D.J. AND FREEMAN, B.M. (eds.) *Physiology and biochemistry of the domestic fowl*. Academic Press. 1971. London – New-York, 923-920

BERGAMINI, P.F., BOARI, A, IMPALA, A.: Determination of fructosamine in dogs: reference values and observations on animals with diabetes mellitus. *Veterinaria-Cremona*.1992. 6. 67-70.

BEYNEN, 1985 IN: VETÉSI F. (SZERK)., 1990: *Házinyúlegészségtan*. Mezőgazdasági Kiadó, Budapest p. 39.

BIORAD (1985): Diamat<sup>TM</sup> fully automated glycosylated hemoglobin analyser system. Instruction manual. 196-1005.

BISSÉ, E., SCHAUBER, C., ZORN, N., EPTING, T., EIGEL, A., DORSSEALAER, A., WIELAND, H., KISTER, J., KIGER, L.: Hemoglobin görwhil ( $\alpha_2\beta_25(A2)Pro \rightarrow Ala$ ), an electrophoretically silent variant with impaired glycation. *Clinical Chemistry*. 2003. 49. 137-143.

BJOTVEDT (1982), IN: VETÉSI F. (SZERK)., 1990: *Házinyúlegészségtan*. Mezőgazdasági Kiadó. Budapest, p. 38.

BOLIS, 1996, IN: EIBEN, CS., SZIJÁRTÓ, N., MÉZES, M., KUSTOS, K., GÓDOR, S-NÉ, RÉCZEY, K.: A celluláz enzimmel való takarmánykiegészítés hatása a korán elválasztott nyulak termelésére. 2002. 14. *Nyúltenyésztési Tudományos Nap* 77-82.

BONATH, 1982, IN: VETÉSI F. (SZERK)., 1990: *Házinyúlegészségtan*. Mezőgazdasági Kiadó. Budapest, p. 45.

BÖLCSHÁZY, G.: I. A diabetes mellitus és állatorvosi vonatkozásai: összefoglalás. II. Az intenzív konzervatív inzulinterápia alkalmazása: nyúlkísérletben. Szakdolgozat, Állatorvostudományi Egyetem. Budapest, 1994.

BÖLCSHÁZY, G., OPPEL, K.: Measurement of level of HbA<sub>1C</sub> (GHb) and its clinical application in controlling and diagnostics of diabetes mellitus of dog. Poster No. PS14.6, *World Veterinary*

Congress. 3-9 September, Yokohama, Japan, in Proceedings (WSAVA Scientific Programme). 1995a. 698.

BÖLCSHÁZY, G., OPPEL, K.: The measurement and clinical application of glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) in the diagnosis and treatment of canine diabetes mellitus, 2<sup>nd</sup> European Congress of the Federation of European Companion Animal Veterinary Associations. Brussels, 27-28-29 October, in proceedings of FECAVA Scientific Programme 1995b. 369-371.

CATALA ÉS BONNAFOUS, 1979, IN: VETÉSI F. (SZERK)., 1990: *Házinyúlegészségtan*. Mezőgazdasági Kiadó. Budapest, p. 54.

CEAMI, A.: Aging of proteins and nucleic acids: what is the role of glucose? Trends in *Biochemical Sciences*, 1986. 11. 311-314.

CLERBAUX, T., GUSTIN P., DETRY B., CAO, ML., FRANS, A.: Comparative study of the oxyhaemoglobindissociation curve of four mammals: man, dog, horse and cattle. *Comparative Biochemistry and Physiology*. 1993. 106. 687-694.

COLCA, JR., KOTAGAL, N., BROOKS, CL., LACY, PE., LANDT, M., McDANIEL ML.: Alloxan inhibition of a Ca<sup>2+</sup>- and calmodulin-dependent protein kinase activity in pancreatic islets. *J. Biol. Chem.* 1983. 258. 7260-7263.

DAY, J.F., THORPE, S.R., BAYNES, J.W.: Nonenzymatically glucosylated albumin: In vitro preparation and isolation from human serum. *J. Biol. Chem.* 1979. 254. 595-597.

DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New. Engl. J. Med.* 1993. 329. 977-986.

DE BLAS, C.: The roles of fiber in rabbit nutrition. *J. Appl. Rabbit Res.* 1992. 15. 1329-1343.

DIEZ, M., HORNICK, J.L., BALDWIN, P., VANEENAEME, C., ISTASSE, L.: Study of Dietary Fiber in Dog Diet. *Annales de Médecine Veterinaire*. 1998. 142. 185.

DOJANĂ, N., COSTACHE, M., DINISCHIOTU, A.: The activity of some digestive enzymes in domestic rabbits before and after weaning. *Anim. Sci.* 1998. 66. 501-507.

DOJANĂ, N., DINISCHIOTU, A., MILITARU, M.: The effect of thyroxine, insulin, hydrocortisone or adrenaline administration on pancreatic exocrine secretion in rabbit. 7<sup>th</sup> *World Rabbit Congress*. 2000. Valencia, Spain, 175-182.

DUNCAN, W. E., BOND, J. S.: Decreased turnover of soluble liver proteins in mice with alloxan-induced diabetes. *AJP-Endocrinology and Metabolism*. 1981. 241. 159.

EIBEN, CS., SZIJÁRTÓ, N., MÉZES, M., KUSTOS, K., GÓDOR, S-NÉ, RÉCZEY, K.: A celluláz enzimmel való takarmánykiegészítés hatása a korán elválasztott nyulak termelésére. 2002. 14. *Nyúltenyésztési Tudományos Nap* 77-82.

FALCÃO E CUNHA, L., BENGALA FREIRE, J.P., GONÇALVES, A.: Effect of fat level and fiber nature on performances, digestibility, nitrogen balance and digestive organs in growing rabbits. 6<sup>th</sup> *World Rabbit Congress*. Toulouse, 1996. 1. 157-162.

FALCÃO E CUNHA, L., JORGE, J., FREIRE, J.P., PÉREZ, H.: Fat addition to feeds growing rabbits, differing in fiber level and nature: effects on growth rate, digestibility and caecal fermentation patterns. *7<sup>th</sup> World Rabbit Congress*. Valencia, Spain, 2000. 191-198.

FAWZY SADDIK ABD EL FATTAH, I., GIPPERT, T.: Az évszak és a takarmány energia szintjének hatása az újjélandi fehér növendék nyulak teljesítményére. *3. Nyúltenyésztési Tudományos Nap* 1991. 80-86.

FEKETE, L.: A takarmányok kémiai összetétele és a táplálóanyagok sorsa az állati szervezetben 1996. 33-34. in: Schmidt J. (szerk.): *Takarmányozástan*. Mezőgazda Kiadó, Budapest

FEKETE, M., DECSI, Z., ADAMOVICH, K., KUJBER L.: Glucosilált proteinek, vércukorszint és postnatalis növekedés igen kis súlyú (1500g alatti) koraszülöttekben. *Orvosi hetilap*. 1992. 133. 1297-1299.

FEKETE, S.: A házinyúl élettani és biokémiai sajátosságai 1990. IN: VETÉSI F. (SZERK.), *Házinyúlegészségtan*. Mezőgazdasági Kiadó. Budapest, pp. 45-54.

FEKETE, S., GIPPERT, T.: Rost-fehérje interakció a nyúltakarmányozásban *Állattenyésztés és Takarmányozás*. Budapest, 1983. 32.

FELDMAN, E.C.: Canine diabetes mellitus: insulin therapy. *WSAVA-FECAVA Word Congress*, Amsterdam. Scientific Proceedings. 2000. 147.

FERENCZ, A., KORTE, R.: Advanced glycation endproducts of proteins and their significance in ageing and in diabetes mellitus. *Laboratóriumi Diagnosztika*. 1989. 16. 32-35.

FERNANDEZ 1996, IN: EIBEN, CS., SZIJÁRTÓ, N., MÉZES, M., KUSTOS, K., GÓDOR, S-NÉ, RÉCZEY, K.: A celluláz enzimmel való takarmánykiegészítés hatása a korán elválasztott nyulak termelésére. 2002. *14. Nyúltenyésztési Tudományos Nap* 77-82.

FLÜCKIGER, R., WINTERHALTER, K.H.: In vitro synthesis of Hemoglobin A<sub>1c</sub>. *FEBS Letters* 1976. 71. 356-360.

FORSHELL, K.P., ANDERSSON, L., PEHRSON, B.: The relationships between the fertility of dairy cows and clinical and biochemical measurements, with special reference to plasma glucose and milk acetone. *J. Vet. Med. A*. 1991. 38. 608-616.

FORSYTHE ÉS PARKER, 1984, IN: VETÉSI F. (SZERK). 1990: *Házinyúlegészségtan*. Mezőgazdasági Kiadó. Budapest, p. 50.

FÖVÉNYI J., BERGER M., JÖRGENS, V.: Gyakorlati inzulinterápia, Springer Budapest, 1991.

FÖVÉNYI, J.: Funkcionális inzulinterápia. IN: HALMOS T., JERMENDY GY. (SZERK.) *Diabetes mellitus*. Medicina. 1997. 260-267.

FREEMAN, B.B.: Dietary fiber and energy regulation. *Journal of Nutrition*. 2000. 130. 272-275.

GAÁL, T.: Állatorvosi Klinikai Laboratóriumi Diagnosztika. SÍK Kiadó. Budapest, 1999. p. 122.

- GARCÍA, G., GÁLVEZ, J. F., DE BLAS, C.: Substitution of barley grain by sugar-beet pulp in diets for finishing rabbits. 2. effect on growth performance. *J. Appl. Rabbit Res.* 1992. 15. 1017-1024.
- GARCIA, J., CARABAÑO, R., PEREZ-ALBA, L., DE BLAS, C.: Effect of fibre source on neutral detergent fibre digestion and caecal traits in rabbit. *6<sup>th</sup> World Rabbit Congress*. Toulouse, 1996 a 1. 175-179.
- GARCIA, J., VILLAMIDE M.J., DE BLAS, J.C.: Energy, protein and fibre digestibility of sunflower hulls, olive leaves and NaOH-treated barley straw for rabbits. *World Rabbit Science*. 1996 b 4. 205-209.
- GARCÍA J., NICODEMUS, N., ESPINOSA, A., PEREZ-ALBA, L., DE BLAS, J.C., CARABAÑO, R.: Effect of inclusion of grape-seed meal on disaccharidase activity in the small intestine of growing rabbits. *7<sup>th</sup> World Congress*. Valencia, Spain, 2000.
- GEBHART, S.S., WHEATON, R.E., MULLINS, R.E., AUSTIN, G.E.: A comparison of home glucose monitoring with determinations of hemoglobin A1c, total glycated hemoglobin, fructosamine, and random serum glucose in diabetic patients. *Arch. Inter. Med.* Abstracts: GEBHART et al. 1995. 151. 1133.
- GIDENNE, T.: Role of dietary fibre in rabbit nutrition and in digestive troubles prevention. *2<sup>o</sup> Congreso de Cunicultura de Las Américas*. 2002. 47-60.
- GIPPERT, T., FEKETE, L.: Újabb vizsgálatok a húsnyulak nyersrostigényéről *Állattenyésztés és takarmányozás*. Budapest, 1981.2. 73-77.
- GOLDSTEIN, 1982, IN: Vetési F. (szerk.), 1990: *Házinyúlegészségtan*. Mezőgazdasági Kiadó. Budapest, p. 39.
- GOPALKRISHNAPILLAI, B., NADANATHANGAM, V., KARMAKAR, n., ANAND, S., MISRA, A.: Evaluation of autofluorescent property of hemoglobin advanced glycation end product as a long term glycemic index of diabetes. *Diabetes*. 2003. 52. 1041-1046.
- GÖDECKE Labordiagnostica: Hamostat-A1. HbA1-Bestimmung, Berlin 1984.
- GUZSAL, E.: Háziállatok szövetana. Mezőgazdasági Kiadó. Budapest, 1981.
- GRANFELDT, Y., ELIASSON, A.C., BJÖRCK, I.: An examination of the possibility of lowering the glycemic index of oat and barley flakes by minimal processing. *The American Society for Nutritional Sciences J. Nutr.* 2002. 132. 2593-2596.
- GRIFFITS, DAVIES, 1963, IN: VETÉSI (SZERK). 1990: *Házinyúlegészségtan*. Mezőgazdasági Kiadó. Budapest, p. 52.
- GRILL, V., EFENDIE S.: Abnormal D cell secretion in aloxan-diabetes: influence by drug and aberrant metabolism. *Endocrinology and Metabolism*. 1990. 246. 483.
- HARBOE, N., INGILD, A.: Immunization, isolation of immunoglobulins, estimation of antibody titre. In AXELSEN, N.H., KROLL, J., WEEKE, B. (eds.): *A manual of quantitative immunoelectrophoresis. Methods and applications*. Universitetsforlaget, Oslo – Bergen – Tromsø, 1973.

HARTL, G.B., FERRAND, N.: Genetic polymorphism of transferrin and the hemoglobin alpha chain in the brown hare. *Anim. Genet.* 1993. 439-440.

HASEGAWA, S., SAKO, T., TAKEMURA, N., KOYAMA, H., MOTOYOSI, S.: Glycated hemoglobin fractions in normal diabetic cats measured by high performance liquid chromatography. *Journal-of-Veterinary-Medical-Science.* 1992. 54. 789-790.

HATTON, M.W., RICHARDSON, M., WINOCOUR, P.D.: On glucose transport and non-enzymic glycation of proteins in vivo. *J Theor Biol.* 1993. 21. 481-490.

HENICS, Z., BÍRÓNÉ, N. E., SZENDRŐ, ZS., TOSSENBERGER, J.: A kéntartalmú aminosavak és az ivar hatása az angórányulak gyapjútermelésére. 2. *Nyúltenyésztési Tudományos Nap*, Kaposvár, 1990. 68-74.

HIGASHI, T., SANO, H., SAISHOJI, T., IKEDA, K., JINNOUCHI, Y., KANZAKI, T., MORISAKI, N., RAUVALA, H., SCICHIRI, M., HORIUCHI, S.: The receptor for advanced glycation end product mediates the chemotaxis of rabbit smooth muscle cells. *Diabetes.* 1997. 46. 463-472.

HIGGINS, P.J., GARLICK, R.L., BUNN, H.F.: Role of glucose permeability. *Diabetes.* 1982. 31. 743-748.

HINGORANI, V., BRECHER, P.: Glucose and fatty acid metabolism in normal and diabetic rabbit cerebral microvessels. *Am. J. Physiol.* 1987. 252. 648-653.

HOLDAS S. (SZERK.): Nyúltenyésztők kézikönyve. Mezőgazdasági Kiadó, Budapest 1985. pp. 199-206.

HÖRNICKE ÉS MACKIEWICZ, 1976, IN: VETÉSI F. (SZERK). 1990: *Házinyúl-egészségtan*. Mezőgazdasági Kiadó, Budapest, p. 52.

HULLÁR, I., SZABÓNÉ, LACZA, S., FEKETE, S.: Avemhesség és a laktáció hatása a táplálóanyagok emészthetőségére nyulakban. *Magyar Állatorvosok Lapja*. Budapest, 1990. 45. 725-729.

HULLÁR, I., SZABÓ, L.: Die Wichtigsten Ernährungsparameter der Laktierenden Angorakaninchen und ihrer Säuglinge. *J. Anim. Physiol. a. Anim. Nutr.*, Hamburg-Berlin, 1991. 146-147.

HUSVÉTH, F. (SZERK.): A háziállatok élettana és anatómiája Mezőgazda Kiadó. Budapest, 1994. 328-395.

INGORANI, V., BRECHER, P.: Glucose and fatty acid metabolism in normal and diabetic rabbit cerebral microvessels. *Am J Physiol.* 1987. 252. 648-53.

JAKAB, L.: A plazmaproteinek és a glikoproteinek kóreltani, klinikai jelentősége. Medicina Könyvkiadó, 1983. Budapest.

JENSEN, A.L.: Various protein and albumin corrections of the serum fructosamine concentration in the diagnosis of canine diabetes mellitus. *Veterinary-Research-Communications.* 1993. 17. 13-23.



- JENSEN, A.L., AAES, H.: Reference interval and critical difference for canine serum fructosamine concentration. *Veterinary-Research-Communications*. 1992. 16. 317-325.
- JENSEN, A.L.: Glycated blood proteins in canine diabetes mellitus. *Veterinary-Record*. 1995. 137. 401-405.
- JENSEN, M.S., KNUDSEN, J., INBORR, K., JAKOBSEN: Effect of  $\beta$ -Glucanase Supplementation on Pancreatic-Enzyme Activity and Nutrient Digestibility in Piglets Fed Diets Based on Hulled and Hulled Barley Varieties. *Animal Feed Science and Technology*. 1998. 72. 329-345.
- JERMENDY, GY., SZELÉNYI, J., BODONYI, A., FÖLDI, J.: Szérum fruktózamin (alkalikus reduktáló aktivitás) mérése cukorbetegségben. *Magyar Belorv. Arch.* 1988. 41. 57-62.
- JOHNSON, R.N., METCALF, P.A., BAKER, J.R.: Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. *Clin. Chim. Acta*. 1982. 127. 87-95.
- JORDAN, E.R., SWANSON, L.V.: Effect of crude protein reproductive efficiency, serum total protein and albumin in the high producing dairy cows. *J. Dairy Sci.* 1979. 62. 58-63.
- KALLNER, A.: Elimination of  $^{14}\text{C}$ -glycated albumin from serum of rabbit. *Scand J Clin Lab Invest.* 1990. 500. 763-768.
- KANEKO, J.J., KAWAMOTO, M., HEUSNER, A.A., FELDMAN, E.C., KOIZUMI, I.: Evaluation of serum fructosamine concentration as an index of blood glucose control in cats with diabetes mellitus. *American-Journal-of-Veterinary-Research*. 1992. 53. 1797-1801.
- KARSAI, F.: Anyagforgalmi és májfunkciós vizsgálatok tejelő tehenészetekben. *Áéü. Tak. Közl.* 1982. 3. 162-171.
- KAWAMOTO, M., KANEKO, J.J., HEUSNER, A.A., FELDMAN, E.C., KOIZUMI, I.: Relation of fructosamine to serum protein, albumin, and glucose concentrations in healthy and diabetic dogs. *American-Journal-of-Veterinary-Research*. 1992. 53. 851-855.
- KERÉNYI ZS., TAMÁS, GY., VARGHA, P.: Glikohemoglobin meghatározás hazai kittel egészséges és cukorbeteg teheneken. *Kísérletes orvostudomány*. 1986. 38. 522-528.
- KNUDTZON (1984) IN: Vetési F. (szerk.), 1990: *Háziállatgyógyászat*. Mezőgazdasági Kiadó. Budapest, p. 42.
- KOENIG, R.J., CERAMI, A.: Synthesis of hemoglobin A<sub>1c</sub> in normal and diabetic mice: a potential model of basement membrane thickening. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1975. 72. 3687-3691.
- KOIKE, D., YAMADERA, K., DIMAGNO, E.P.: Effect of a wheat amylase inhibitor on canine carbohydrate digestion, gastrointestinal function, and pancreatic growth. *Gastroenterology*. 1995. 108. 1221-1229.
- KOVÁCS, M., GYARMATI, T., SZENDRŐ, ZS., BENCSNÉ, K.Z., DONKÓ, T., TORNYOS, G., LUKÁCS, H., BÓTA, B.: A kétszer szoptatás és a korai választás hatása a háziállat vakbélflórájának fejlődésére. *Magyar Állatorvosok Lapja*. 2002. 12. 742-748.

KOVÁCS, M., SZENDRŐ, ZS., BÓTA, B., DONKÓ, T., BENCSNÉ, K.Z., PINTÉR, K., FÉBEL, H., CSUTORÁS, I., OROVA, Z., FODOR, J.: Emésztésélettani vizsgálatok 21 napos korban elválasztott házinyúlban. *15. Tudományos Nap.* Kaposvár, 2003. 97-103.

KOZMA, C., MACKLIN, W., CUMMINS, L.M., MAUER, R.: Anatomy, physiology, and biochemistry of the rabbit. In WEISBROTH, S.H. – FLATT, R.E. – KRAUS, A.L. (eds.): *The biology of the laboratory rabbit.* Academic Press, New York – London, 1974.

KUTAS F.:Az intermedier anyagcsere és szabályozása. Állatorvos-tudományi Egyetem jegyzet, 1989.121-126.

LAKNER, H., OPPEL, K., BÁRDOS, L., ZSILLE, P., KARCHESZ, K.: The glycated proteins of chicken - as indicators of carbohydrate metabolism. *4<sup>th</sup> Internet World Congress on Biomedical Sciences in OUEH.* Kitakyushu, Japan, Session A19. Poster No PA0048, 1997.

LAKNER, H., OPPEL, K., BÁRDOS, L.: A glikált fehérjék (glikált hemoglobin és szérum fruktózamin) metabolizmusa szarvasmarhában. 2. Borjakban a születés utáni időszakban végzett vizsgálatok, és a fetális hemoglobin alakulása. *Magy. Áo. Lapja.* 2001. 123. 112-118.

LEBAS, F.: Proc, lapin volailles. I.N.R.A. , Paris 1984.

LEBAS, F., COUDERT, P., ROUVIER, R., DE ROCHAMBEAU, H.: The Rabbit. Husbandry, health and production. *FAO Animal Production and Health.* Rome. 1986.

LEBAS, F., LAMBOLEY, B., FORTUN-LAMOTHE, L.: Effects of dietary energy level and origin (starch vs oil) on gross and fatty acid composition of rabbit milk. *6<sup>th</sup> World Rabbit Congress.* Toulouse, 1996. 1. 223-226.

LEBAS, F., FORTUN-LAMOTHE, L.: Effects of dietary energy level and origin (starch vs oil) on performance of rabbit does and their litters: average situation after 4 weanings. *6<sup>th</sup> World Rabbit Congress.* Toulouse, 1996. 1. 223-226.

LELKES, CHANG, 1987, IN: VETÉSI F. (SZERK.): *Házinyúlegészségtan.* Mezőgazda Kiadó. Budapest, 1990. pp. 46-47.

LETTOW, E., OPITZ, M., BRIEGER, H., MAHROUS, A-T., KABISH, D., LOPPNOW, H.: Juveniler Diabetes mellitus bei einem Hund. *Kleintierpraxis.* 1993. Schaper Hanover, 119-136.

LICOIS, D., GIDENNE, T.: Growing rabbit fed a fibre deficient diet showed a higher susceptibility to an experimental infection with an enteropathogenic strain of Escherichia coli. *8<sup>émes</sup> Journ. Rech. Cunicole Fr.,* Paris, 1999. 102-104.

LITTLE W., MANSTON, R.: The effect of feeding maize and lucerne silages on blood composition in dairy cows. *J. Agric. Sci.,* Camb. 1972. 78. 309-314.

LOSONCZY, S., OPPEL, K.: Elektroimmun eljárás a szarvasmarha szérumalbumin koncentrációjának sorozatmérésére. *Magy. Áo. Lapja.* 1980. 35. 480-484.

LUTZ, R.A., RAND, J.S., RYAN, E.:Fructosamine concentrations in hyperglycemic cats. *Canadian-Veterinary-Journal.* 1995. 36. 155-159.

- MAGDUS, M., KARSAI, F., VÖRÖS, K.: Állatorvosi belgyógyászat. Mezőgazda Kiadó. Budapest, 1993.
- MAHAFFEY, E., BUONANNO, A. M., CORNELIUS, L. M.: Glycosilated albumin and serum protein in diabetic dogs. *Amer. J. Vet. Res.* 1984. 45. 2126-2128.
- MAHDI, G.S., NAISMITH, D.J., PRICE, R.G., TAYLOR, S.A., RISTELI, J., RISTELI, L.: Modulating influence of barley on the altered metabolism of glucose and of basement membranes in the diabetic rat. *Ann-Nutr-Metab.* 1994. 38. 61-67.
- MAROUNEK, M., VOVK, S.J.: Distribution of activity of hydrolytic enzymes in the digestive tract of rabbits. *Br. J. Nutr.* 1995. 73. 463-469.
- MIEDEMA, K., CASPARIE, T.: Glycosylated hemoglobins: biochemical evaluation and clinical utility. *Ann. of Clin. Biochem.*, 1984. 21. 2-15.
- MILLER, E.: Long-term monitoring of the diabetic dog and cat: clinical signs, serial blood glucose determinations, urine glucose, and glycated blood proteins. *Veterinary-Clinics-of-North-America,-Small-Animal-Practice.* 1995. 25. 571-584.
- MOORE, M.C., PAGLIASSOTTI, M.J., SWIFT, L.L., ASHER, J., MURELL, J., NEAL, D., CHERRINGTON, A.D.: Disposition of a mixed meal by the conscious dog. *American-Journal-of-Physiology.* 1994. 266. 666-675.
- MUELLER, S. M.: Insulin treatment prevents vascular dysfunction in early juvenile alloxan-induced diabetes mellitus. *AJP-Heart and Circulatory Physiology.* 1984. 247. 132-138.
- NIERHAUS, K.: Inaugural Dissertation at the Eberhard-Karl-University. Tübingen, Germany, 1967.
- NIERHAUS, K., BETKE, K.: Eine vereinfachte Modifikation der sauren Elution für die cytologische Darstellung von fetalem Hemoglobin (in German). *Klin. Wschr.*, 1968. 46. 47. (also in English by Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica 1982.)
- OPPEL, K.: Az albumin és glikált formájának vizsgálata háziállatainkban. Kandidátusi értekezés, Budapest – Gödöllő, 1993.
- OPPEL, K., BÁRDOS, L., LAKNER, H., KOCH, A., VARGA, P.: Glycated hemoglobin (GHb), blood sugar, adult and fetal hemoglobin (HbA, HbF) levels in cattle and calves. *Bull. of Univ. of Agric. Sci.*, Gödöllő, 1997-2000. 113-118.
- OPPEL, K., BÁRDOS, L., PUSZTAI, A.: Quantitative determination of serum total protein, albumin and IgG concentrations in rabbit. *Bull. of Univ. of Agric. Sci.* Gödöllő, 1988. 1. 43-48.
- OPPEL K., BÁRDOS, L., LAKNER, H., TEMESVÁRY K., BÖLCSHÁZY, G., KULCSÁR, M., FERENCZ, A., SIMON, J.: A glikált (glucosilált) fehérjék, és vizsgálatuk jelentősége háziállatainkban. (Irodalmi áttekintés). *Magy. Áo. Lapja.* 2000.a 122. 106-111.
- OPPEL, K., KULCSÁR, M., BÁRDOS, L., FERENCZ, A., LAKNER, H., SIMON, J., TEMESVÁRY, K., KARCHESZ, K.: A new, modern, cost-saving micro/macro method for the determination of serum fructosamine. *Acta Vet. Hung.* 2000.b 48.3. 285-291.
- OPPEL, K., KULCSÁR, M., FERENCZ, A., SIMON, J., LAKNER, H., BÁRDOS, L.,

BÖLCSHÁZY, G., TEMESVÁRY, K., MÉSZÁROS, GY.: Plazma fruktózamin mérés automatizált mikromódszerrel. *Klin. Kísérl. Lab. Med.* 2000.c 27. 24-27.

OPPEL K., PALLÓS L., TEMESVÁRY, K., LAKNER, H.: Az ismételt vérvételek szénhidrát anyagcserére gyakorolt hatásának vizsgálata a glikált fehérjék és a vérglükózsintek meghatározásával házinyúlban. *Magy. Áo. Lapja.* 2000.d 122. 486-492.

OPPEL, K., BÁRDOS, L., FEKETE, S., ZOMBORSZKYNÉ KOVÁCS, M., GYÖRKÖS, I., KARCHESZ, K.: A glikált fehérjék (glikált hemoglobin és szérumban fruktózamin) metabolizmusa szarvasmarhában. 1. Tejelő tehenek vizsgálata az ellés körüli időszakban. *Magy. Áo. Lapja.* 2000.e 122.11. 689-695.

PADILHA, M.T.S., LICOIS, D., GIDENNE, T., CARRE, B., FONTY G.: Relationship between microflora and caecal fermentation in rabbits before and after weaning. *Reprod. Nutr. Dev.* 1995. 35. 375-386.

PAPP, M.: A házinyúl és a mezei nyúl egyes vérparamétereinek összehasonlítása, felnőtt és fiatal egyedekben. TDK dolgozat. Gödöllő, 2003.

PARKER ÉS MCMILLAN, 1976, IN: VETÉSI F. (SZERK.): *Házinyúlegészségtan Mezőgazdasági Kiadó, Budapest* 1990. p. 48.

PAYNE, J.M., DEW, S.M., MANSTON, R., FAULKS, M.: The use of a metabolic profile test in dairy herds. *Vet. Rec.*, 1970. 87. 150-158.

PETERSON K.P., PAVLOVICH G.J., GOLDSTEIN D., LITTLE R., ENGLAND J., PETERSON C.M.: What is hemoglobin A1c? An analysis of glycosylated hemoglobins by electrospray ionization mass spectrometry. *Clinical Chemistry* 1998. 44. 1951.

PIATTONI, F., MAERTENS, L., MAZZONI, D.: Effect of weaning age and solid feed distribution before weaning on performance and caecal traits of young rabbits. 2<sup>th</sup> Intern. *Conf. Rabbit Prod.* in Hot Climates, Adana 1998.

PUTNAM F.W.: The plasma protein. Structure, function and genetic control I-II. 2<sup>nd</sup> ed. *Academic press: New York-San Francisco-London*, 1975.

RADWAN, M.S.: Use of sawdust as a source of dietary fibre in rabbit diets. *J. Options Méditerranéennes*. CIHEAM, 8. 189-196.

RAHBAR, S.: An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin. Chim. Acta.* 1968. 22. 296-299.

RAND, J.: Current understanding of feline diabetes mellitus. *WSAVA-FECAVA Word Congress. Amsterdam*, Scientific Proceedings. 2000. 146.

REUSCH, C., HOYER, OTT, M.: The importance of fructosamine analysis in the control of diabetes mellitus. (II.) Investigations in normal and diabetic cats as well as in cats with so-called stress induced hyperglycaemia. *Kleintierpraxis* . 1995.a 40. 95-100.

REUSCH, C., KIRSH, M., VOCHEZER, R.: The importance of fructosamine analysis in the monitoring of diabetes mellitus. (I.) Investigations in normal and diabetic dogs. *Kleintierpraxis*. 1995.b 40. 85-94.

REUSCH, C.: Experiences with blood glucose home monitoring by owners of diabetic dogs and cats. 27<sup>th</sup> WSAVA (World Small Animal Veterinary Association) Congress. 2002. Spain

ROCHE Switzerland: Fructosamine test plus. 1989.

ROPSTAD, E.: Constituents of blood and milk in relation to fertility, nutrition and metabolic status in dairy cows. *The Norwegian College of Veterinary Medicine*. 1988. Oslo.

ROTHSCHILD, M.A., ORATZ, M., SCHREIBER, S.S.: Serum albumin. *Hepatology*. 1988. 8. 385-401.

ROWLANDS, G.J., LITTLE, W., MANSTON, R., DEW, S.M.: The effect of season on the composition of the blood of lactating and non-lactating cows as revealed from repeated metabolic profile tests on 24 dairy herds. *J. Agric. Sci. Camb.*, 1974. 83. 27-35.

ROWLANDS, G.J., MANSTON, R., POCOCK, R.M., DEW, S.M.: Relationships between stage of lactation and pregnancy and blood composition in a herd of dairy cows and the influences of seasonal changes in management of these relationships. *J. Dairy Res.* 1975. 42. 349-362.

ROWLANDS, G.J.: Concentrations of glucose, albumin, inorganic phosphate and sodium in the blood of beef calves at 1/2 months of age and their relationships with subsequent weight gain. *J. Agric. Sci.*, 1980. 94. 95-104.

RUDAS, P., FRENYÓ, V. L. (SZERK.): Az állatorvosi élettan alapjai Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest, 1995. pp. 223-288.

RUDAS, P.: Állatorvosi élettan CD-ROM. Multimédia tananyag, Mezőgazda Kiadó. Budapest, 1998.

SÓS, J.: Laboratóriumi diagnosztika. Medicina. Budapest, 1974.

SCHALM és mtsai. (1975), IN: Vetési F. (szerk.), 1990: *Háziállat-egészségtan Mezőgazdasági Kiadó*. Budapest, p. 54.

SCHEUNERT, A., TRAUTMANN, A.: Lehrbuch der Veterinär-Physiologie. Paul Parey Berlin und Hamburg, 1979.

SCHLEICHER, E.D., MAYER, R., WAHNER, E.M., GERBITZ K.D.: Is serum fructosamine assay specific for determination of glycated serum protein? *Clin. Chem.*, 1988. 34. 320-323.

SCHMIDT, J., (szerk): Takarmányozástan, Mezőgazda kiadó, Budapest, 1996. p. 172.

SCHROEDER, W.A., SHELTON, J.B., SHELTON, J.R., HUYNH, V., TEPLow, D.B.: High performance liquid chromatographic separation of the globin chains of non human hemoglobins. *Hemoglobin*. 1985. 9. 461-482.

SOON-SHIONG, P., FELDMAN, E., NELSON, R., HEINTZ, R., YAO, Q., YAO, Z., ZHENG, T., MERIDETH, N., SKJAK-BRAEK, G., EPEVIK, T., SMIDSRÖD, O., SANDFORD, P.: Longterm

reversal of diabetes by injection of immunprotected islets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. 90. 5843-5847.

SUHONEN L., STENMAN UH., KOIVISTO V., TERAMP, K.: Correlation of HbA1C, glycated serum proteins and albumin, and fructosamine with the 24-h glucose profile of insulin-dependent pregnant diabetics. *Clinical Chemistry*, 1989. 35. 922-925.

SUTER, P. F. :Praktikum der Hundeklinik, Paul Parey Verlag Hamburg und Berlin 1994.

STEVENS, R. B., MATSUMOTO, S., MARSH, C. L.: Is Islet Transplantation a Realistic Therapy for the Treatment of Type 1 Diabetes in the Near Future? *Clinical Diabetes*, 2001. 19. 51-60.

STAUDACHER, G.: Fructosamine, a new valuable criterium for the treatment of diabetes mellitus in animals and its photometric determination (in German, with English abstract). *Tierärztliche Praxis*, 1990. 18. 441-446.

SWENSON, M.J.: Dukes' physiology of domestic animals. 9<sup>th</sup> ed. *Cornell University Press*, Ithaca and London. 1977.

SZABÓ, L., HULLÁR, I.: A vemhesség hatása az angóranyalak takarmányfelvételére a táplálóanyagok emészthetőségére, valamint a gyapjútermelésre. 2. *Nyúltenyésztési Tudományos Nap.* 1990. 60-67.

SZELÉNYI J., KRAMMERER L., PINTÉR E., HORÁNYI M., HOLLÁN ZS.: *Orvosi hetilap.* 1980. 121. p. 259

SZELÉNYI J., FÖLDI J., HOLLÁN ZS.: *Das Arzliche Laboratorium.* 1983. 29. p. 19.

TAMÁS GY.: Insulinkezelés. *In: Halmos T., Jeremndy Gy. (szerk.): Diabetes mellitus. Medicina.* 1997. pp. 231-260.

TAMÁS, GY., KERÉNYI, ZS., FERENCZ, A., BARANYI, É., WINKLER, G., NAGY, E., SIMON, K., CZIKKELY, R.. (Szerkesztőbizottság): "Konszenzus értekezlet a diabetes monitorozás kérdéseiről". *Klin. Kísér. Lab. Med.* 1998. 25. 2-3.

TAN, K.C.B., CHOW, W.S., AI, V.H.G., METZ, C., BUCALA, R., LAM, K.S.L. : Advanced Glycation End Products and Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2002. 25. 1055-1059.

TAS, S., ZEIN el DIN, RR.:. Automated fructosamine assay with improved accuracy used to quantify nonenzymatic glycation of serum proteins in diabetes mellitus and chronic renal failure. *Clinical Chemistry.* 1990. 36. 1825-1830.

THORESEN, S.I., ALEKSANDERSEN, M., LONAAS, L., BREDAL.W.P.,GRONDALEN, J., BERTHELSEN, K.: IPancreatic insulin-secreting carcinoma in a dog: fructosamine for determining persistent hypoglycaemia. *Journal-of-Small-Animal-Practice.* 1995. 36. 282-286.

THORESEN, S.I., BREDAL, W.P.: Serum fructosamine measurement: a new diagnostic approach to renal glucosuria in dogs. *Res. Vet. Sci.* 1999. 67. 267-271.

THURSTON, J.H., HAUHART, R. E., JONES, E. M., ATER J. L.: Effects of alloxan diabetes, anti-insulin serum diabetes, and non-diabetic dehydration on brain carbohydrate and energy metabolism in young mice. *JBC*, 1975. 250. 1751-1758.

TOR-AGBIDYE, Y., CHEEKE, P.R., NAKAUE, H.S., FROSETH, J.A., PATTON, N.M.: Effects of  $\beta$ -glucanase (ALLZYME BG) on comparative performance of growing rabbits and broiler chicks fed rye? Triticale and high and low glucan barley. *J. Appl. Rabbit Res.* 1992. 15. 1144-1152.

TOSSENBERGER, J., HENICS, J.: Effect of energy, protein and sulphur containing amino acids on wool production of angora rabbits. *4<sup>th</sup> World Rabbit Congress*. Budapest, 1988. 3. 274-280.

TOTH, B. L.: Faji eltérések a szérumfehérjében. Kandidátusi disszertáció. Budapest, 1962.

VETÉSI, F. (SZERK.): Házinyúl-egészségtan. Mezőgazdasági Kiadó. Budapest, 1990. pp. 46-54.

WEICHSELBAUM, T.E.: An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma. *Amer. J. Clin. Path.* 1946. 10. 40-49.

WIEDMANN, G., SIMON, T.H., HILDEBRAND, U.: Untersuchungen zur Erstellung von Referenzbereichen für Fruktosamin und HbA<sub>1c</sub> im Kindesalter. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1992. 30. 33-38.

WIENER K., ROBERTS, N.B.: Age does not influence levels of HbA<sub>1c</sub> in normal subject. *Q J Med.* 1999. 92. 169-173.

WOO, J., WEINSTOCK, R.S.: Glycated albumin by affinity chromatography and radioimmunoassay in the management of diabetes mellitus. *J. Clin. Lab. Anal.* 1987. 1. 163-169.

WURSCH, P., PI-SUNYER, F.X.: The role of viscous soluble fiber in the metabolic control of diabetes. A review with special emphasis on cereals rich in beta-glucan. *Diabetes-Care.* 1997. 20. 1774-1780.

ZIMMERMANN, M.: Automated and semi-automated HbA<sub>1c</sub> analysis. *European Clinical Laboratory News.* 1989. 11. 30.

ZOMBORSZKYNÉ KOVÁCS, M., GYARMATI, T., SZENDRŐ, ZS., MISETA, A., BENCSNÉ, K.Z., DONKÓ, T., TORNAYOS, G.: Kétszer szoptatás hatása a kisnyulak néhány emésztés élettani paramétereinek alakulására. *14. Nyúltenyésztési Tudományos Nap*. Kaposvár, 2002. 71-76.

XICCATO, G., TROCINO, A., SARTORI, A., QUEAQUE, P.I.: Effect of dietary starch level and source on performance, caecal fermentation and meat quality in growing rabbits. *World Rabbit Science.*, 2002. 10. 147-157.

XU B., CHIBBER R., RUGGERIO D., KOHNER E., RITTER J., FERRO A. 2003: Impairment of vascular endothelial nitric oxide synthase activity by advanced glycation and products. *FASEB Journal Express Article* 10.1096/fj.020490fje. published online

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Dolgozatom elkészítésében nyújtott nagymértékű segítségéért ezúton szeretnék köszönetet mondani **dr. Opper Klára** egyetemi docensnek, akinek irányítása és szakmai tanácsai nélkül ez a munka nem születhetett volna meg.

Köszönöm továbbá **Prof. dr. Bárdos László** egyetemi tanárnak, az Állatélettani és Állategészségtani Tanszék vezetőjének, hogy lehetőséget biztosított kutatásom megvalósításához, valamint a tanszék valamennyi munkatársának, akik hasznos tanácsaikkal segítették munkámat.

Külön köszönettel tartozom **Barlai Béla †** technikusnak, a laboratóriumi vizsgálatoknál és vérvételeknél nyújtott segítségéért, **Bereczki János**énak pedig a kísérleti állatok gondozásában való kiváló közreműködéséért.

Külön köszönettel tartozom **Kustos Károly** tudományos szaktanácsadó támogatásáért, hogy kísérleteim nagy részét a KÁTKI nyúltelepén végezhettem. Itt köszönném meg **dr. Virág Györgyi** állatorvos szakmai segítségét és **Gódor Sándorné** vérvételekkor nyújtott hasznos közreműködését.

A vérkenetek mikroszkópikus képének lefotózásához **dr. Hidas András**, a KÁTKI Genetikai Osztályának vezetője segítségét kértem, melyet ezúton is szeretnék megköszönni.

Köszönettel tartozom **dr. Bölcsházy Gábor** állatorvosnak az alloxánózis elméleti és technikai kérdésének megismertetéséért és a szövettani vizsgálatok elvégzéséért.

A takarmányanalízisek elvégzéséért a Szent István Egyetem, Mezőgazdasági-és Környezettudományi Kara Takarmányozástani Tanszéke munkatársainak mondok köszönetet.

Köszönöm továbbá a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kara Szülészeti és Szaporodásbiológiai Tanszékének, hogy munkacsoportunk ELISA laboratóriumukban, szakértőik segítségével dolgozhatott.

Végül pedig szeretném megköszönni családom és barátaim támogatását, megértését és türelmét, akik mindvégig bíztattak.



## **MELLÉKLETEK**

**1. melléklet: A 3.2.1., a 3.2.3. és a 3.2.4. vizsgálatban etetett takarmány (PURINA PURISTAR, 25813, VT-szám: 2309) beltartalmi értékei**

<b>Nedvesség max.</b>	%	<b>12,00</b>
<b>Nyersfehérje</b>	%	<b>16,00</b>
<b>DE</b>	MJ/kg	<b>10,30</b>
<b>Nyerszsír</b>	%	<b>2,50</b>
<b>Nyersrost</b>	%	<b>15,50</b>
<b>Lizin</b>	%	<b>0,74</b>
<b>Metionin</b>	%	<b>0,28</b>
<b>Met+cisz.</b>	%	<b>0,54</b>
<b>Ca</b>	%	<b>1,20</b>
<b>P</b>	%	<b>0,55</b>
<b>Na</b>	%	<b>0,24</b>
<b>A vitamin</b>	NE	<b>12000,00</b>
<b>D3 vitamin</b>	NE	<b>1000,00</b>
<b>E vitamin</b>	NE	<b>40,00</b>
<b>Tiamulin</b>	mg/kg	<b>50,00</b>
<b>Oxitetraciklin</b>	mg/kg	<b>500,00</b>
<b>Diclazuril</b>	mg/kg	<b>1,00</b>

**2. melléklet: A 3.2.2. vizsgálatban etetett takarmányok beltartalmi értékei**

<b>Beltartalmi értékek</b>	<b>Me.</b>	<b>I. csoport</b>	<b>II.csoport</b>	<b>III.csoport</b>
<b>DE</b>	MJ/kg	<b>9,50</b>	<b>10,50</b>	<b>12,00</b>
<b>Nyersfehérje</b>	%	<b>14,00</b>	<b>13,50</b>	<b>12,10</b>
<b>Nyerszsír</b>	%	<b>4,30</b>	<b>2,77</b>	<b>3,00</b>
<b>Nyersrost</b>	%	<b>17,76</b>	<b>16,52</b>	<b>12,10</b>
<b>Lizin</b>	%	<b>0,79</b>	<b>0,84</b>	<b>0,59</b>
<b>Metionin</b>	%	<b>0,27</b>	<b>0,37</b>	<b>0,25</b>
<b>Met+cisztin</b>	%	<b>0,53</b>	<b>0,52</b>	<b>0,50</b>
<b>Kalcium</b>	%	<b>1,20</b>	<b>1,49</b>	<b>1,00</b>
<b>Foszfor</b>	%	<b>0,70</b>	<b>0,64</b>	<b>0,58</b>
<b>Nátrium</b>	%	<b>0,21</b>	<b>0,22</b>	<b>0,16</b>
<b>A vitamin</b>	NE/kg	<b>12170,00</b>	<b>10000,00</b>	<b>63000,00</b>
<b>E vitamin</b>	mg/kg	<b>49,50</b>	<b>40,00</b>	<b>16,00</b>
<b>D vitamin</b>	NE/kg	<b>2028,00</b>	<b>2028,00</b>	<b>1170,00</b>

**3. melléklet: A 3.2.5. vizsgálatban etetett takarmány beltartalmi értékei a SZIE Mezőgazdaság- és Környezettudományi Kar, Takarmányozástani Tanszék vizsgálati eredménye szerint**

<b>Vizsgált komponens</b>	<b>Mértékegység</b>	<b>Érték</b>	<b>Módszer</b>
<b>Eredeti szárazanyag</b>	g/100g takarmány	<b>91,09</b>	MSZ ISO 6496:1993
<b>Nyersfehérje</b>	g/100g	<b>17,34</b>	MSZ 6830-4:1981
<b>Nyerszsír</b>	g/100g	<b>3,45</b>	MSZ 6830-6:1984
<b>Nyersrost</b>	g/100g	<b>16,18</b>	MSZ 6830-7
<b>Nyershamu</b>	g/100g	<b>9,27</b>	MSZ ISO 5984
<b>N-m.k.a.</b>	g/100g	<b>44,85</b>	számítás