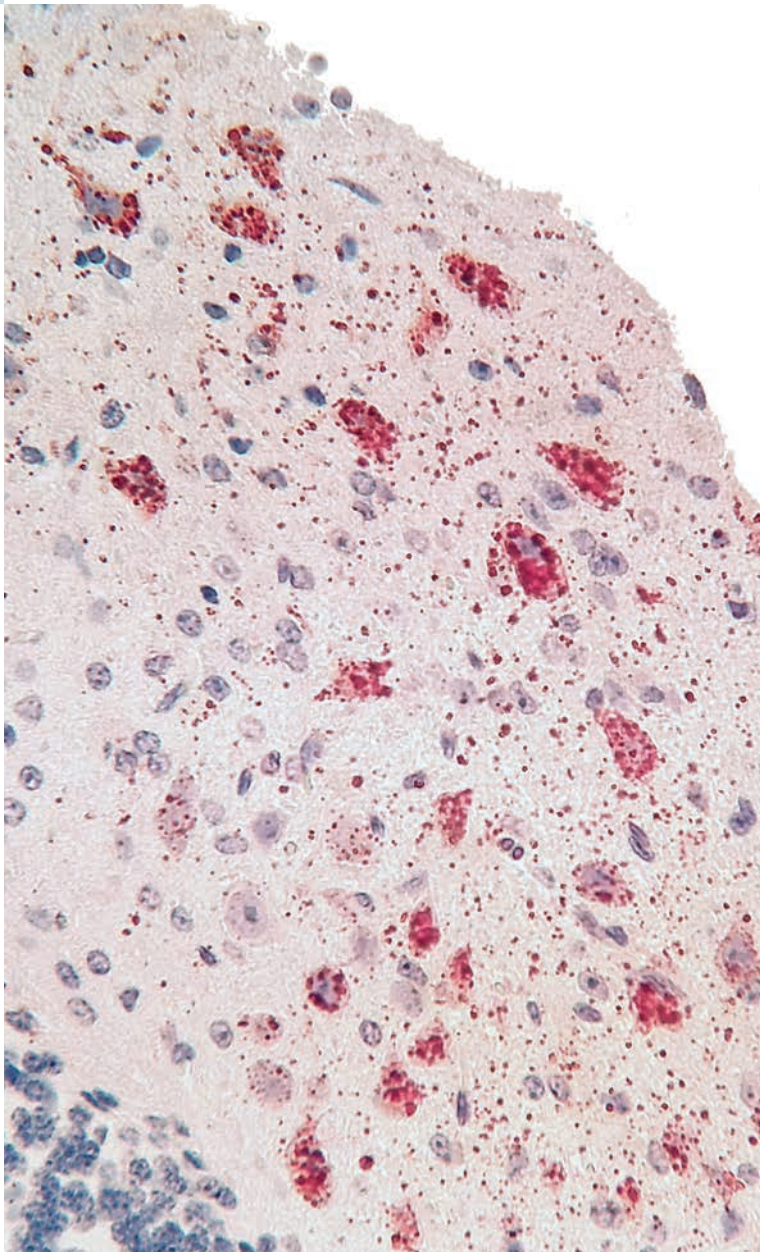
MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA

Hungarian Veterinary Journal
Vol. 141. No. 10. – Budapest, October 2019.
Established by Prof. B. Nádaskay, 1878

Veszettségvírus-antigén egér agyvelejében (immunhisztokémia)



LÓ

A stressz-hatások, valamint a kényszeres magatartásminták előfordulása és vizsgálatának lehetőségei sportlovakon

BAROMFI

Mycoplasma iowae fertőzés előfordulása egy előnevelt pulykaállományban

Degeneratív izomszöveti elváltozások oktanának vizsgálata nagyüzemi broilercsirke-állományban

VIROLÓGIA

Új ismeretek a veszettség kórfejlődéséről és immunológiájáról

ÉLELMISZER-HIGIÉNIA

A szelén szerepe a táplálkozásban; szelénnel dúsított tej és tejtermékek előállítása

MEGHÍVÓ

Állatorvostudományi Egyetem Baráti Köre Civil Társaság Találkozó

KITÜNTETÉS

Prof. Dr. Sugár László kitüntetése a Magyar Érdemrend Lovagkeresztjével

AKADÉMIAI BESZÁMOLÓK

Virológia és immunológia

2019 / 10. 141. évfolyam
577–640. oldal
1540 Ft

Baycox® Iron
Injekció

Egyszerű | Nagyszerű | Korszerű

BAYER

Baycox® + Vas
egy injekcióban

Kettő
az egyben

Rövidebb ideig kell kézben tartani a malacot[1]
A kokcidiózis és az anémia egyszerre előzhető meg[2]
Kedvező súlygyarapoás[1]

Ettől lesz vidám a kismalac.

Kevesebb munka[1]
Egyszerűbb[1]
Hatékonyabb munkaidő kihasználás[1]

Ettől lesz vidám az állatorvos.

L.HU.MKT.AH.28.06.2019.0607

Szakirodalom: 1. Eckhardt OH, Leczniewski LF, Streyl K, Klein S, Pollmeier M, Mundt HC, Joachim A. Efficacy of an injectable combination of toltrazuril and iron against experimental infection with Cystoisospora suis in suckling piglets. Submitted for publication in proceedings of the 2019 Asian Pig Veterinary Society Congress; 2019 Aug 25-28; Busan, South Korea. **2.** Baycox® Iron Injection - Summary of Product Characteristics (SPC).

Baycox® Iron 36 mg/ml + 182 mg/ml szuszpenziós injekció malacok részére. ***Hatóanyagok:*** 36,4 mg/ml toltrazuril, 182 mg/ml vas (III) (484,7 mg/ml gleptoferron formában)
Alkalmazás előtt, illetve további információért olvassa el a használati utasítást, vagy kérdezze a Bayer Hungária Kft. képviselőjét: Tel: +36 80 201 399, e-mail: allatgyogyszer@bayer.com.

TARTALOM / CONTENT

LÓ / EQUINE

579. Kádár R., Drégelyi Z., Szedenik Á., Egri B.: A stressz-hatások, valamint a kényszeres magatartásminták előfordulása és vizsgálatának lehetőségei sportlovakon
Irodalmi összefoglaló és saját alapkutatások
R. Kádár, Z. Drégelyi, Á. Szedenik, B. Egri: Stress effects and occurrence of compulsive behaviour and its possible investigation in sport horses
Literature review and own basic research

BAROMFI / POULTRY

589. Nemes Cs., Schvarcz Cs., Simonyai E., Turbók J., Yvon C., Grózner D., Gyuranecz M.: Mycoplasma iowae fertőzés előfordulása egy előnevelt pulykaállományban
Esetismertetés
Cs. Nemes, Cs. Schvarcz, E. Simonyai, J. Turbók, Yvon C., D. Grózner, M. Gyuranecz: Mycoplasma iowae infection in a commercial turkey farm
Case report

597. Német Z. L., Magyar K. Gy., Albert M.: Degeneratív izomszöveti elváltozások oktanának vizsgálata nagyüzemi broilercsirke-állományban
Z. L. Német, K. Gy. Magyar, M. Albert: Investigation on the origin of degenerative muscle tissue lesions in an industrial broiler chicken flock

VIROLÓGIA / VIROLOGY

607. Marosi A.: Új ismeretek a veszettség kórfejlődéséről és immunológiájáról
Irodalmi összefoglaló
A. Marosi: Current knowledge on pathogenesis and immunology of rabies
Literature review

ÉLELMISZER-HIGIÉNIA / FOOD-HYGIENE

625. Juhászné Tóth R., Kiss D., Zurbó Zs., Csapó J.: A szelén szerepe a táplálkozásban; szelénnel dúsított tej és tejtermékek előállítása
R. Juhászné Tóth, D. Kiss, Zs. Zurbó, J. Csapó: The role of selenium in a healthy diet; production of selenium enriched milk and dairy products

MEGHÍVÓ

596. Az Állatorvostudományi Egyetem Baráti Köre Civil Társaság Találkozó

KITÜNTETÉS

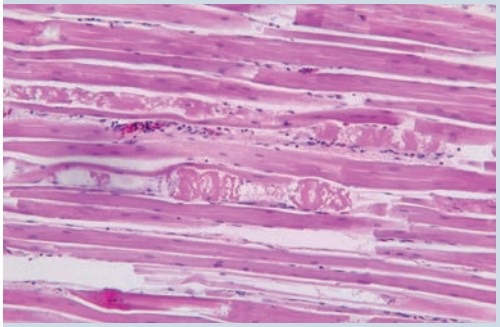
623. Prof. Dr. Sugár László állatorvos a Magyar Érdemrend Lovagkeresztje kitüntetést vehette át Dr. Nagy István miniszter úrtól

AKADÉMIAI BESZÁMOLÓK

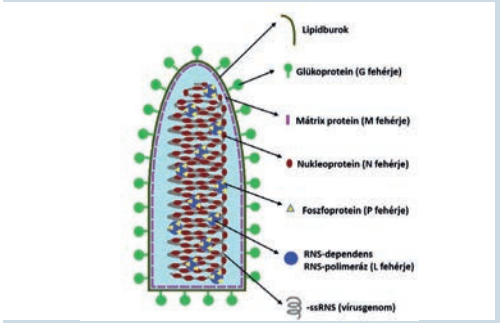
632. Virológia és immunológia

587. Stressz-vizsgálat lóban

591. *M. iowae* napospulykában



603. Izomelfajulás broilercsirkében



608. A veszettség vírusa

A folyóiratot indexeli és referálja/The journal is indexed and abstracted by: CAB Abstracts (CABI), Science Citation Index Expanded, Zoological Record, BIOSIS previews (Thomson Reuters), Scopus (Elsevier).
Tartalom/Contents: Current Contents – Agriculture, Biology & Environmental Sciences (Thomson Reuters)

Ingyenes mutatványszám kérhető a főszerkesztőtől/Free sample copies are available from the editor-in-chief: H-1078 Budapest, István utca 2. Hungary
Megrendelhető a fenti címen a szerkesztőségtől/ Subscription orders to the Editorial Office (address above)

**** Internet address*
(English contents pages, subscription price, etc.)
http://www.univet.hu/mal

Klasszikus sertéspestis

Alighogy szigorú állategészség-rendőri intézkedésekkel sikerült úrrá lenni a pusztító keleti marhavészen, újabb, nagy veszteségeket okozó fertőző betegség, a sertéspestis ütötte fel a fejét hazánkban. Képünk bal oldalán a betegségre utaló jellegzetes bélgombok láthatók a Patológiai Tanszék gyűjteményében található preparátumon.

Bár egy hasonló sertésbetegségről Franciaországból már 1822-ben beszámoltak, a „hog cholera" megjelenését egy 1833-as ohiói kitöréshez kapcsolják, amely a feltételezések szerint csak az egyike volt a betegség több amerikai előfordulásának a 19. század elején. A sertéspestist 1862-ben hurcolták be Angliába, majd Dániába és Franciaországba, ahonnan gyorsan elterjedt egész Európában. Magyarországon 1895-ben először Bihar vármegyében, majd a kőbányai és a győri sertéshízlalókban jelentkezett, és egy év alatt az ország egész területét ellepte. Az első évben több, mint félmillió sertés betegedett meg benne.

Az Egyesült Államokban az 1862-ben megalakult mezőgazdasági minisztérium hosszú ideig nem szentelt különösebb figyelmet neki. Végül a Bureau of Animal Industry létre hozott egy biokémiai laboratóriumot, és kutatókat bízott meg a betegség oktanának feltárásával és a védekezés kidolgozásával. A vizsgálatok kezdetben bizonytalan és ellentmondásos eredményekkel jártak, mert egy jó évtizeden át úgy vélték, hogy a kórt a *Bacillus suipestifer* és a *Bacillus suisepticus* okozza. Végül, 1904-ben Emil Alexander de Schweinitz és Marion Dorset mutatta ki, hogy egy filtrálható vírus idézi elő, amely azonban gyakran társul baktériumok okozta gyulladásos és elhalásos elváltozásokkal. Eredményeiket hamarosan alátámasztották a berlini Paul Uhlenhut, valamint Hutÿra Ferenc és Köves János kísérletei.

Bár Preisz Hugó már 1897-ben észlelte, hogy „a betegségből gyógyult sertések vérsavója egészséges állatokat bizonyos fokig megvéd a fertőzés ellen", 1905-ben, a VIII. Nemzetközi Állatorvosi Kongresszuson úgy vélekedett, hogy az „Általános állategészségügyi intézkedések... szigorú és következetes végrehajtása ez idő szerint a leghatékonyabb eljárás a járványok elleni védekezésnél."

A passzív és aktív immunizálás új eljárásait Európában Uhlenhut, valamint Hutÿra és Köves dolgozták ki, és 1912-ben létrehozták a Phylaxia Szérumtermelő Rt.-t, amely gyártani kezdte a sertéspestis elleni szérumot. A vállalat termékeinek hirdetése évtizedeken át megjelent az *Állatorvosi Lapok*ban, és évtizedeken át folytak a védőoltás tökéletesítésére irányuló kísérletek is.

Orbán Éva

FŐSZERKESZTŐ / EDITOR-IN-CHIEF
Dr. BALKA Gyula

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG / EDITORIAL BOARD
Dr. Abonyi Tamás
Dr. Balka Gyula (elnök), Dr. Bándy Pál
Dr. Bíró Ferenc, Dr. Bodó Gábor
Dr. Búza László, Dr. Dunay Miklós Pál
Dr. Farkas Róbert, Dr. Fekete Sándor György
Dr. Fodor László, Dr. Gál János
Dr. Gálfi Péter, Dr. Gönczi Gábor
Dr. Jakab Csaba, Dr. Jerzsele Ákos
Dr. Korzenszky Emőd, Dr. Laczay Péter
Dr. Magyar Tibor, Dr. Manczur Ferenc
Dr. Molnár Viktor, Dr. Nagy Béla
Dr. Nemes Imre, Dr. Németh Tibor
Dr. Ózsvári László, Dr. Sályi Gábor
Dr. Seregi János, Dr. Solti László
Dr. Sótonyi Péter, Dr. Szieberth István
Dr. Tóth Balázs, †Dr. Tuboly Tamás
Dr. Varga János, Dr. Vetési Ferenc
Dr. Visnyei László, Dr. Vörös Károly

OLVASÓSZERKESZTŐ
†Sík Júlia

SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR
Tóth Zsuzsanna

SZERKESZTŐSÉG / EDITORIAL OFFICE
H-1078 Budapest, István u. 2. Hungary
Levélcím: 1400 Budapest 7. Pf. 2.
Telefon/fax: (36-1) 341-3023
Internet: http://www.univet.hu/mal
E-mail: mal@univet.hu

KIADÓ / PUBLISHER
Herman Ottó Intézet Nonprofit Kft.
H-1223 Budapest, Park u. 2.
Telefon: (36-1) 362-8100
Telefax: (36-1) 362-8104
Internet: www.agrarlapok.hu
E-mail: info@agrarlapok.hu
Felelős kiadó: Dr. Béres András ügyvezető

HIRDETÉSEK FELVÉTELE
Telefon: (36-70) 232-4231, (36-1) 362-8100
Telefax: (36-1) 470-0410
E-mail: info@agrarlapok.hu

Minden jog fenntartva. A lapból értesüléseket átvenni csak a Magyar Állatorvosok Lapjára való hivatkozással lehet. A hirdetések és egyéb reklámkiadványok tartalmáért a kiadó felelősséget nem vállal.

LAPTERV
made by zwoelf – www.zwoelf.hu

TERVEZŐSZERKESZTŐ
Markovics Réka

NYOMÁS
Gyomai Kner Nyomda Zrt.
Felelős vezető: Csöndes Zoltán vezérigazgató

INDEX: 25531
HU ISSN 0025-004X

LAPTULAJDONOS ***KIADÓ***

AGRÁRMINISZTÉRIUM

HERMAN OTTÓ INTÉZET NONPROFIT KFT.

A stressz-hatások, valamint a kényszeres magatartásminták előfordulása és vizsgálatának lehetőségei sportlovakon

Irodalmi összefoglaló és saját alapkutatások

Stress effects and occurrence of compulsive behaviour and its possible investigation in sport horses

Literature review and own basic research

Kádár Róbert[1]*, Drégelyi Zoltán[2], Szedenik Ádám[2], Egri Borisz[1]

R. Kádár[1]*
Z. Drégelyi[2]
Á. Szedenik[2]
B. Egri[1]

1. Széchenyi István Egyetem, Wittmann Antal Növény-, Állat- és Élelmiszer-tudományi Multidiszciplináris Doktori Iskola, Mosonmagyaróvár
Mosonmagyaróvár, Vár 2.

**e-mail: corvusrex2020@gmail.com*

2. Innosmart Informatikai Szolgáltató Kft.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen összefoglalójukban bemutatják a lovakat érő egyes stresszhatások mérési lehetőségeit. Az aktívan versenyző lovak és lovasok bevonásával végzett kísérletekben megállapították, hogy a vér és a nyál kortizolszintjének, valamint a szívfrekvencia változásának elemzése fontos adatokat nyújt a ló stresszállapotának meghatározásában. Igaz, hogy a 2D- és 3D-technológia térnyerése is észlelhető lovak mozgásának és viselkedésének elemzésében, azonban segítségükkel egyelőre inkább a sportlovak mozgásdinamikáját, mint a stresszhatásokat vizsgálják.

SUMMARY

The authors present the possible measurement of stress factors in horse in this paper. The scientific efforts discovered the significance and the role of hypothalamus–pituitary-adrenal gland axle in relations with stress. We are familiar with the system and function of stress hormones, like ACTH, cortisol, adrenalin. Based on researches with horses actively involved in sports (show jumping, dressage and three-day events) it is established that the level of cortisol in saliva and blood as well as the analysis of change in heart rate variability can be important information for determining the stress condition of the horse and the rider. Significant relationship has been established between the level of cortisol in salvia of horse and the result as well as the level of cortisol in salvia of rider and the result. It is not only the physiological parameters of horses that change parallel to the stress situation, but the behaviour of the horse also responds to the stress. It is useful to be aware of the complete portfolio of stereotype behaviour pattern of horses both for everyday life, veterinary practice and animal welfare. It is also important to continuously watch, monitor and record the behaviour of horse, especially when the horse is taken from its natural environment, kept in stable and forced to work hard. It is true that 2D and 3D technology is heading way in equestrian industry to analyse locomotion and the behaviour of the horse, however, these tools are rather applied to investigate the dynamism of locomotion of the horse, than the effect of stress on horse.

A ló, mint egyfajta „energiaátalakító biomechanizmus” sokrétű és változatos igényt támaszt a bemeneti (input) oldalon annak érdekében, hogy a kimeneti (output) oldalon az ember és/vagy az állat fizikai vagy szociális környezete által elvárt teljesítményt tudja megvalósítani.

A *„kimeneti oldalon”* az ember objektíven értékelhető, határozott teljesítményt vár el a lótól, ami általában valamely táv megtételében, vagy akadály(ok) leküzdésében, esetleg a kettő kombinációjában testesül meg. A kimeneti oldalt vizsgálva azonban gyakran megfeledkezünk a lovat terhelő *stresszről*, amely nehezen meghatározható és számszerűsíthető. A lovat ért stresszt és következményeit gyakran nem teljesen észleljük, hiszen a lovas és/vagy tulajdonos nem tartózkodik az istállóban (kifutóban, boxban) kellően hosszú ideig.

A lovat terhelő stressz vizsgálata két ok miatt is fontos: a stressz energiát von el, ami káros hatással lesz a (lótól elvárt) teljesítményre, ill. a *„jó gazda gondossága”* – elősegíti a jobb teljesítményt.

Nincs objektív, pontos, egységes eljárás, amely a lovat ért stressz mértékét pontosan meghatározná

A szakemberek körében sincs objektív, pontos, egységes és/vagy számszerűsített eljárás, amely a lovat ért stressz mértékét pontosan meghatározná. A ló állapotát a szakemberek szemrevételezéssel állapítják meg, ami az emberi szubjektivitás megléte miatt gyakran adhat okot tévedésekre.

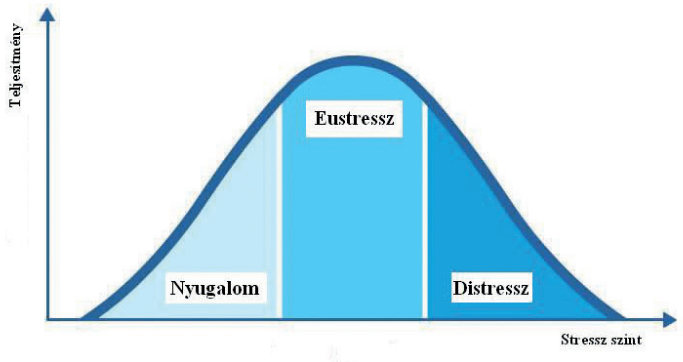
A *„bemeneti oldal”* igényei a következő (korántsem teljes felsorolású) tényezőkből állnak:

- tartási mód: istálló, legelő, karám, (fedett, szabad, kötetlen tartás),
- a minőségileg és mennyiségileg egyaránt megfelelő takarmányhoz, alomhoz és ivóvízhez való hozzáférés,
- állategészségügyi prevenció és a lehetőségek adta leggyorsabb diagnosztika,
- optimális szaporodásbiológiai diagnosztika és szolgálat,
- patkolt lovaknál a patkók rendszeres ellenőrzése és szükség szerinti cseréje,
- a lóval való „lelki” és szellemi együttműködés,
- a ló korához és hasznosítási irányához alkalmazkodó minőségi edzésmunka.

Az élő szervezetet érő stressz-hatások kutatása a humán gyógyítás keretei között kezdődött, amelyben az állatkísérleteknek is jelentős szerep jutott. Már az XIX. században ismert volt Cannon e téren kifejtett munkássága (Cannon-féle vészreakció), valamint a múlt században Selye János Az *„általános adaptációs szindróma”* fogalmának megteremtésével és vizsgálatával létrehozták a stresszkutatások alapjait (29).

Valamennyi élőlény ki van téve a stressz hatásának

Bolygónk minden élőlénye ki van téve a stressz hatásának, amely meglehetősen kétarcú fogalom. Egyrészt szükségünk van valamilyen mértékű stresszre ahhoz, hogy tartalmas életet éljünk. Ez a jó stressz az ún. *„eustressz”*, (jóstressz) amely ösztönzően hat és megszínesíti napjainkat. Ha ez fenyegető, vagy veszélyezteti életünket, *„distressznek”* hívják *(1. ábra)*, s nem ritkán megbetegedést okoz.



1. ÁBRA. *Az eustressz és a distressz kapcsolata*

FIGURE 1. *The relationship between eustress and distress*

Az evolúció során az állatvilág tagjai kifejlesztettek egy olyan mechanizmust, amely során a szervezet felkészül a védekezésre vagy a menekülésre (4).

AZ ACTH ÉS A STRESSZ LOVAKNÁL

Már az egyiptomi fáraók korában is élénk érdeklődés övezte az emberi test összefüggéseinek, különösen az agyi területek „kutatását". A korabeli orvostudomány már ismerte az agy, közti agy alapvető anatómia képleteit (1, 5, 13).

Azóta megállapították, hogy egyes élettani jelenségek irányítása – ez alól nem kivételek a stresszhatásokra adott válaszok sem – a belső egyensúly (homeosztázis) fenntartása érdekében a szervezet szabályozó rendszereinek segítségével történik. Az érzékszervek, valamint a különböző külső és belső receptorok felfogják a szervezetben és környezetében végbemenő változásokat. Az ezekre történő *idegrendszeri* (neurális) válaszadás gyors (reflexek), az *endokrinrendszer* hormonális reakciói lassúbbak, de hosszabban tartóak. Ez a szabályozás *neurohormonális* útja (2).

Napjainkban a ló szerepe lényegesen csökkent, hiszen már kivonult a hadászatból és javarészt a mezőgazdaságból is. A ló mára (leszámítva a mediterrán Európa, Afrika, Ausztrália és Ázsia elmaradottabb területeit, ahol még ma is teherhordóként használják), a sport, a szabadidő, a gyógyítás (lovasterápia), valamint a művészet és a tudomány területein kapott szerepet. A gyakori versenyek, a lovasok és a tulajdonosok által állított eredménykényszer, a rendszeres szállítások, sérülések és a megerőltető felkészítés legalább akkora teher a ló számára, mint korábban az intenzív hadi és mezőgazdasági felhasználás. A versenyek eredményei hűen tükrözik adott ló stressz-szintjét és -tűrőképességét, azaz idegrendszerének éppen aktuális állapotát.

A versenyzés jelentős stressz-terhelést jelent a lovak számára

A stressz kialakulásában, a stresszorra való válasz tekintetében a *hypothalamus–hypophysis–mellékvese*-tengely játszik főszerepet (15, 19).

Strzelec és mtsai *lovastusa* (díjlovaglás, tereplovaglás és díjugratás) szakágban versenyző 36 melegvérű félvért (18 mén és 18 kanca) és lovasaikat (20 férfi és 16 nő) vizsgáltak a *nyál kortizolszintjének* változása szempontjából. A lovak kora 4–6, míg a lovasok életkora 19–34 év között változott. A legmagasabb kortizolszint mind a lovaknál, mind pedig a lovasoknál, a tereplovaglás után jelentkezett. A legkisebb kortizolszintet mindkét kategóriánál díjlovaglás után mérték. A lovakban a díjlovaglás után mért kortizolszint befolyással volt a tereplovaglás és a díjugratás után mért kortizolszintre is. A férfi lovasok esetében a tereplovaglás után mért kortizolszint magasabb volt, mint a hölgy lovasok esetében. A vizsgálatok rávilágítottak ló és lovas kortizolszintjének együttes változására is. A vizsgálatok arra is rámutattak, hogy a nyál kortizolszintjének vizsgálata hasznos eszköz lehet a ló terhelésre adott válaszának meghatározására, beleértve ebbe a lovas lóra gyakorolt befolyását is (28).

Egy a *díjugratás*ban versenyző 20 lovas és 23 ló esetében végzett vizsgálat eredményei szerint a nyálmintákból meghatározott kortizolszint mind a lovak, mind pedig a lovasok esetében a pálya teljesítése után mintegy 20 perccel érte el tetőfokát. A nyál kortizolszintje és a versenyben elért teljesítmény között is lineáris összefüggést találtak. A magasabb kortizolszintet mutató lovasok több hibapontot gyűjtöttek (r_s = 0,42), mint alacsonyabb kortizolszintet mutatók. A magasabb kortizolszintet mutató lovak (r_s = –0,44) viszont jobban teljesítettek, mint azok, amelyek nyálában alacsonyabb kortizolszinteket mértek (20).

A ló jelenléte jelentősen csökkenti az emberi nyál kortizolszintjét, stresszoldó hatású

A ló emberre gyakorolt hatását vizsgálva megállapították, hogy a ló jelenléte jelentősen csökkenti az emberi nyál kortizolszintjét. A vizsgálatba 131 gyermeket vontak be, akiktől a lóval való találkozás előtti két egymást követő napon 6 alkalommal és a lóval való találkozás után is 6 alkalommal vettek nyálmintát, amelyeket összevettek egymással, valamint a kontroll csoport hatvan gyermekének nyálmintáiból nyert kortizolszintjével. Az eredmény szerint a lovakkal

kapcsolatban lévő gyermekek nyálának kortizolszintje a délutáni órákban és az átlagos kortizolszint is alacsonyabb volt lovakkal való találkozás utáni időszakban, mint a lovakkal kapcsolatot nem létesítő gyermekek délutáni és átlagos kortizolszintje (22).

Edzés esetén a lovak kortizolválaszát leginkább az állat habitusa befolyásolja

A lovak alaptermészetének hatását a fizikai aktivitás közben felszabaduló kortizolkoncentrációt meghatározó vizsgálatok megállapították, hogy a lovak az edzésre, mint környezeti hatásra adott válaszfoka független volt a terhelés intenzitásától és valójában a ló habitusa befolyásolhatta a kortizolválasz erősségét. Ezek alapján a kortizol sportélettani jelentőségét fenntartásokkal kell kezelni. Egy kísérlet során 20 azonos szinten versenyző, közel azonos korú, egy istállóban tartott, és egy azon tréner által edzett angol telivért vontak be, akiket „nyugodt" és „nyugtalan" csoportba soroltak be. A vér kortizolkoncentrációját mérték nyugalomban és egyforma aerob terhelés során. Nem volt szignifikáns különbség a két csoport között a nyugalmi szérumkortizol-koncentrációkban. Terhelésre mind a nyugtalan, mind pedig a nyugodt lovak esetében megfigyelhető volt a szérum kortizolkoncentrációjának növekedése. A csoportok közötti különbség viszont már a bemelegítéskor vett minták alapján látható volt – ekkor azonban az eltérés még nem volt szignifikáns –, míg a galoppfázis után 30 perccel a kortizolkoncentráció szignifikánsan nagyobb volt a nyugtalan lovakban, mint a nyugodtakban (3, 7, 19).

Egészséges és ún. stressz-szindrómát mutató lovak kortizolszintjét vizsgálták a vérplazmában és a nyálban. A vizsgálatok eredményei alapján megállapították, hogy nincs jelentős különbség a vérplazmában és a nyálban mért kortizolszint között a két csoport tekintetében. A két csoport vérplazmában és nyálban mért kortizolszintjének emelkedése hasonló volt. Jelentős összefüggés csak a rendellenes „szájtevékenységet" (*oral stereotypic*) mutató lovak esetében volt kimutatható a vérplazmában és nyálban mért kortizolszint változásával kapcsolatban. Pell és mtsai szerint a nyálban megjelenő és mérhető kortizolszint ismerete fontos a lovak stresszállapotának helyes megállapítása tekintetében (21).

A kortizolszint mérése mellett más, non-invazív módszerrel is következtetni lehet a ló stresszállapotára. A szívfrekvencia-változékonyság (heart rate variability, HRV) vizsgálatai rámutattak e módszer alkalmazhatóságára. Nyerges-Bohák és mtsai vizsgálatában hét ügető ló vett részt aerob, állandósult állapotban (steady state) végzett terhelés során, ill. az anaerob maximális terhelés alatt valós (2300 m-es) versenyhelyzetben. Az anticipációs stresszreakció (a jelen körülményeinek változásából következtetni lehet a közeli jövőben bekövetkező terhelésre, pl.: a futam által jelentett stresszre) jelenlétének vizsgálata lovakban nem olyan egyértelmű, mint humán sportolók esetén. Sok jel mutat mégis arra, hogy a lovak is tisztában lehetnek a versenynap kitüntetett jellegével, és a versenyhelyzet pszichés stresszt jelent a lovak számára is. Ennek az anticipációs mentális stressz jelenségnek meglétét vagy hiányát a HRV-vizsgálatokból származó adatok rögzítésével ki lehet mutatni (3, 19, 23, 24).

A szívfrekvencia változékonyságának vizsgálata is alkalmas a stressz-terhelés értékelésére

A lovak *szállítás*ának a nyálban mérhető kortizolszintjére és a HRV változására gyakorolt hatásának vizsgálatakor Schmidt és mtsai a korábban leírtakhoz hasonló eredményeket állapítottak meg (19, 24).

Ember esetében már Selye János is rámutatott a stressz és a gyomorfekély kialakulása közötti összefüggésre. Lovaknál is találtak hasonló összefüggést a stressz és a *gyomorfekély-tünetegyüttes* (Equine Gastric Ulcer Syndrome, EGUS) között, amely feltehetően a megváltozott és *„intenzívebb"* lótartással áll összefüggésben. Lovas szakágtól függően a betegség gyakorisága elérheti az 50–90%-ot. A gyomorfekély klinikai megjelenése a versenyző telivérek 70–94, míg egyéb sportlovak 58%-át érintheti. Legritkábban hidegvérű lovaknál

fordul elő. A kór a csikókat sem kíméli, akiknél akár 25–57%-os gyakorisággal jelentkezhet. A kórkép tekintetében, az átlagos lópopulációt tekintve, minden tízedik ló érintett lehet (4, 22). Sajnálatos tény, de a vadon élő lovak sem képesek elkerülni a gyomorfekélyt. A Hortobágyi Nemzeti Parkban élő Przewalski vadlovak közül a Pentezugi Vadlórezervátum dolgozói 11 állatot különítettek el 2014 októberében többek között krónikus betegségeik, nem megfelelő fenotípusuk, vagy viselkedési jellegük miatt. A 2–22 év közötti állatok között 8 mén és 3 kanca volt. A lovak vizsgálata során a kutatásban résztvevő állatorvosok azt tapasztalták, hogy a 11 szabadon élő állatból 3 ménnek volt gyomorfekélye. Feltételezhető, hogy náluk a dominanciaharcok okozta stressz vezetett a gyomorfekély kialakulásához (14).

Lovakban a kényszeres magatartásmintákat környezeti hatások idézik elő

A lovaknál tapasztalt *kompulzív magatartásmintákban* mindig a környezetre adott válaszok tükröződnek. Ezen ismétlődő és változékony, kényszeres mozgásokat a ló környezete kényszeríti ki, különösen bezártság esetén amikor is a lovat számára nem várt terhelésnek tesszük ki. Egyes feltételezések szerint, az így létrejövő kényszermozgások a környezetből a lóra irányuló stressz kivédésére szolgálnak. E feltételezés ellenőrzésére létrehoztak egy 22 „karórágó" lóból, ill. egy 21 „egészséges" lóból álló kontroll csoportot, ahol a karórágás egyáltalán nem jelentkezett. A lovak életkora – mindkét csoportban – 3 és 24 év között volt. A csoportokba véletlenszerűen kerültek kancák, mének és heréltek. A mindösszesen 43 lovat – azonos ACTH-kezelésnek („*ACTH challenge test*") vetették alá. Ennek során a lovakat iv. Synacthen (Synacthen®Depot Tetracosacide 0,25 mg/l) készítménnyel kezelték 1 µg/ttkg adaggal. Az ACTH bejuttatása után három órán keresztül vizsgálták a lovak nyálának kortizolszintjét és szívverését 30 percenkénti mintavételezéssel, ill. méréssel. Az eredmények azt mutatták, hogy a szívverések tekintetében nem volt lényeges különbség a két csoport között, de a nyál kortizolszintje a „karórágó" lovak esetében magasabb (5.84 ± 2.62 ng/ml) volt, mint a kontroll csoportba tartozó lovak esetében (4.76 ± 3.04 ng/ml). A vizsgálat eredménye arra is rámutatott, hogy azon lovak esetében, akik a „karórágó" lovak csoportjába tartoztak, de a „karórágás" nem mutatkozott, az ACTH-kezelés utáni három órában a nyál kortizolszintje magasabb volt (6.44 ± 2.38 ng/ml), mint azon karórágó lovak esetében, ahol a karórágás észrevehetően mutatkozott (5.58 ± 2.69 ng/ml) az ACTH-kezelést követő három órán belül.

A kényszermozgások a szervezetük kortizolszintjét csökkentő védekező mechanizmusok

Ezen eredményekből arra következtethetünk, hogy a lovak által – a környezeti hatások eredményeképpen – gyakorolt kényszermozgások a szervezetük kortizolszintjét csökkentő védekező mechanizmusok. Ebből az is következik, hogy a „karórágás"-t gyakorló ló gátlása a „karórágás" tevékenységében helytelen emberi magatartás lenne, hiszen egy védekező mechanizmust gátolnánk ezzel (4).

Megfigyelések tanúsítják, hogy olyan kancák esetében is tapasztalhatunk az ivarzásra utaló jeleket, akiknél a petefészek inaktív vagy a petefészket művi úton eltávolították. Létrehoztak egy öt egészséges kancából álló kontroll csoportot, ahol az egyedek az ivarzás normális lefolyását mutatták. Egy másik, hét egyedből álló problémás csoportot is kialakítottak olyan – szintén egészséges – kancákból, ahol az ivarzási ciklusban rendellenes magatartásformák is tapasztalhatók voltak. Az egyedeket a tulajdonosoknak elküldött kérdőív alapján válogatták ki. Mind a 12 kancát ACTH-kezelésnek (Tetrakosactide, Synachten Depot – 0,5 mg) vetették alá és a plazma kortizol-, progeszteron-, androsztenedion- és tesztoszteron-változását vizsgálták mintavételezéssel. Az ACTH-kezelések után 12:00 órától másnap 14:00 óráig vettek mintát a kísérletbe bevont kancáktól minden órában, két ivarzási ciklus során. Az eredmények azt mutatták, hogy az ACTH-kezelés hatására mindegyik kanca hormonszintje jelentősen emelkedett. A rendellenes ivarzási magatartást mutató kancák esetében viszont a kortizolszint-emelkedés látványosan

kisebb volt, a progeszteronszint emelkedése pedig jelentősen nagyobb volt, mint a normális ivarzási magatartást mutató kancák csoportjában. A vizsgálat nem tudta felfedni a mért eltérések okait (12).

A KÉT- ÉS HÁROMDIMENZIÓS TECHNOLÓGIA TÉRNYERÉSE

Lovaink jólétének és jóllétének egyik alapja a stressztől mentes külső és belső környezet megteremtése, amely feltételezi a lovak viselkedésének, többek között *kényszeres magatartásmintáinak* ismeretét.

A lovak etogramja (a lóra, mint állatfajra jellemző magatartásformák összessége) feltérképezi lovaink viselkedéstípusait. Az etogram segítségével megismerhetjük a lovak által használt kommunikációs formákat, a hangok nélküli testbeszédet. Így pontosabb információkhoz jutunk lovaink belső (érzelmi-értelmi) állapotával kapcsolatban. Ezen ismeretek a lóval való teljesebb kapcsolat kialakításához vezetnek, ami végeredményként a ló és lovas közötti kapcsolat alapjává válik. E *„non-verbális nyelvet”* a gyakorlatban is használó lovasok sokkal eredményesebben érthetik meg lovaikat. Az ilyen ismerettel felvértezett szakember felismeri a ló fülének, szájának, a fej és a test egyéb, lovas által érzékelhető tájékainak mozgásait, valamint a ló előbbiekből következő üzeneteit. Az ember által követendő mozgásformák is kidolgozásra kerültek. Így, az is ismert, hogyan kell a lovasnak használnia kéz-, és testmozdulatait annak érdekében, hogy válaszolhasson a lónak. Ez nagyban hozzájárulhat a stressztől mentes ló–ember kapcsolat kialakításához. Ezen kommunikációs forma gyakorlati elnevezése *„equus”*, amelynek legnagyobb előnye, hogy alkalmazásával megelőzhető az olyan stressz kialakulása, amely az emberi magatartáshoz köthető. Az *equus*-nyelvet használó embert a lovak nem csak adott ménes tagjaként fogadják el, de vezetőjüknek is tartják. Innentől kezdve pedig már állatvédelmi, ill. erkölcsi és lelkiismereti kérdés, hogy az ember ne éljen vissza a lótól kapott bizalommal, hiszen lovaink nem „dolgok”, hanem élettel és érzésekkel teli lények, akik a környezetükből feléjük irányuló kellemetlen behatásokra stressz-válasz-jelenségeket mutatnak (8, 9, 10, 11, 16, 17).

Állatorvosi szempontból is fontos a ló kompulzív (kényszeres) jellegű mozgásainak tanulmányozása. A tulajdonosoknak kiszolgáltatott lovak jó kondícióban és egészségben tartása – stressztől mentes környezet biztosítása – a lovas ember erkölcsi kötelessége. Ezen alapokra kell épülnie a lovak magatartását célzó vizsgálatoknak is. A betegségtől szenvedő ló az egészséges egyedtől eltérő magatartásformákat mutat, majd a lábadozás után visszatér az eredeti viselkedési normákhoz.

A fajspecifikus magatartásformákban jelentős változást okozhat lovak esetében az őket érő stressz

A fajspecifikus magatartásformákban jelentős változást okozhat lovak esetében az őket érő stressz, aminek oka lehet bezártság, egyedüllét, túlhajszoltság, szükségletek megvonása, nem megfelelő bánásmód stb. Ezen tényezők hatására kompulzív (kényszeres) jellegű mozgások alakulhatnak ki lovaknál, amelyeket Fraser négy táblázatban *(1–4. táblázat)* foglalt össze, amelyeket helyenként kiegészítettünk:

1. TÁBLÁZAT. *Az abnormális szájtevékenységekből eredő a kényszermagatartások*

TABLE 1. *Compulsive behaviour of horses caused by abnormal oral activities*

karórágás	a ló metszőfogai segítségével minden szilárd tárgyon fogást keres, harapdálja azt, miközben gyakran levegőt nyel
nyelvköszörülés	a nyelvet merev állapotban környezetében lévő szilárd tárgyakon tartja, amely viselkedés eltér az ún. nyaldosási magatartástól
nyelvlógatás	elsősorban zablával kantározott egyed esetében a nyelvet a szájból folyamatosan kilógatva tartja
fogcsikorgatás	a ló őrlőfogait erőteljesen egymásnak feszíti és elmozdítja, amelynek következtében jelentős kopás indul el az egymással érintkező fogak felszínén.

2. TÁBLÁZAT. *Az abnormális táplálékfelvételből eredő a kényszermagatartások*

TABLE 2. *Compulsive behaviour of horses caused by abnormal ingestion*

levegőnyelés	folyamatos levegőnyelés böfögő hang kíséretében, ami valószínűleg kapcsolatban állhat a karórágással
farágás	az egyed környezetében található fatárgyak (kerítés, ajtó, fák törzsei, karámfák) folyamatos harapdálása, amely a „bezártságban szenvedő" lovaknál jelentkezik
bélsárevés	ennek során az egyed saját vagy társa(i) bélsarából fogyaszt
alomevés	az alomanyag elfogyasztása, különösen, ha az fadarabokat tartalmaz
szőrfogyasztás	a saját farok szőrének, vagy más lovak sörényének rágása, amelyből származó szőr, ha természetes úton nem tud kiürülni, a tápcsatornában maradhat
földevés	takarmányozási hibákra is utalhat, ha az egyed a környezetében elérhető talajt (föld, homok) fogyasztja, amely az alsó remese-fekvetekben felhalmozódhat
habzsolás	takarmány gyors ütemben való elfogyasztása is stresszes állapotra utalhat
túlzott vízfogyasztás	*ad libitum* vízhozzáférés esetén a normálistól eltérő vízfelvétel utalhat valamely anyagcsere-betegség kialakulására, de kialakulhat a bezártság hatására is

3. TÁBLÁZAT. *Az abnormális mozgással összefüggő magatartásformákból eredő a kényszermagatartások istállózott lovaknál*

TABLE 3. *Compulsive behaviour of horses caused by abnormal actions in stable*

szitálás	az egyed feje, nyaka, esetleg mellső lábak jobb-bal irányú ritmikus és folyamatos mozgása
boxjárás	az egyed boxában folyamatosan körbe-körbe mozog
kaparás	folyamatos, előre-hátra irányuló erőteljes mellső lábmozgás, amely nem tévesztendő össze a takarmányozást megelőző és türelmetlenségből adódó, rövid ideig tartó kaparó vagy a kólikás tünetegyüttest kísérő mozgással
farokdörzsölés	a farokrépa szilárd felszínű tárgyakhoz (fal, kerítés, fa) való dörzsélése utalhat parazitás fertőzésre, de stresszállapotra is
öncsonkítás	a test különböző részeinek (farok, nyak) szilád tárgyakhoz való erőteljes dörzsölése, amely fizikai sérüléseket is eredményezhet
bólogatás	a fej le- és felfelé irányuló mozgása elsősorban boxban álló vagy lovagolt egyedek esetében, ami azonban fájdalmat is jelezhet
krónikus állás	az egyed nem fekszik le a helyen, csak áll, fejét lógatva

4. TÁBLÁZAT. *Az abnormális reakciók közé sorolt magatartásformák*

TABLE 4. *Compulsive behaviour of horses caused by abnormal reactions*

támadó közeledés	az egyed támadólag közelít azon személyek irányába, akik belépnek a személyes terébe
falhoz szorítás	az egyed a falhoz próbálja szorítani a hozzá lépő személyt, amely magatartás előfordulhat akkor is, ha a személyt ismeri
megriadás	a ló már kevés ijesztő jelenségre is erőteljes menekülési reakcióval válaszol
fenyegető viselkedés	a „harcolni vagy menekülni" állapotban mutatkozik meg, amikor is a ló fejét magasan tarja és szemének fehérjéje is látszik
harapás	az egyed antiszociális viselkedésére utal, hogy a feléje közeledőket harapja, marja, csípi
rúgás	az egyik, vagy mindkét hátsó lábbal való kirúgás a hozzá közeledő felé, mely a méneknél kiegészülhet a mellső lábakkal való vágással
félénkség	az egyed megijed a környezetében található és számára újnak számító dolgoktól
makacsság	az egyed megáll, fejét felemeli és nem hajlandó előrefelé elmozdulni
ellenszegülés	a felszerszámozott egyed megmerevedik és semmilyen ösztökélésre nem hajlandó mozdulni

Az előbbiekre utaló szakirodalomban találunk utalásokat a lovak és ember kölcsönös mozgásának vizsgálataira (8, 27). Azonban a korábban részletezett *kényszeres jellegű mozgások* stressz szempontjából történő megfigyelésére háromdimenziós (3D) elemzési módszerek alkalmazásával eddig még nem történtek elemzések. A kétdimenziós (2D) eljárások – pl.: sántaságvizsgálatok estén – rendszerint több kamerát igényelnek és gyengébb minőségű képet szolgáltatnak a 3D-eljárásoknál.

A lovakat érő stressz-hatások 3D mozgáselemzéssel is vizsgálhatók

Háromdimenziós (3D) mozgáselemzést alkalmaztak a Ménorca-szigetén élő helyi fajta (Menorca Purebreed, MEN) 35 egyede mozgásának vizsgálatához is. Az alkalmazott 3D technológiát a 28 különböző ménesből származó, 3–10 év közötti ménre következetesen alkalmazva összefüggést kerestek a mellső és hátulsó lábak mozgásának dinamizmusát meghatározó tényezőkre lépésben és ügetésben. A vizsgálatok megállapították, hogy:

- a háromdimenziós (3D) mozgáselemzés jobb és teljesebb adatokat szolgáltat, mint a kétdimenziós (2D),
- a MEN-lovak mellső végtagjainak mozgása szoros hasonlóságot mutat az európai díjlovak mellső végtagjainak mozgásával,
- a MEN-lovak hátsó végtagjainak mozgása pedig inkább az Ibériai-félsziget lovainak hátsó végtagjait jellemző dinamikával mutat hasonlóságot,
- a MEN-fajtára jellemző összeszedettség és lendület elmarad az átlagtól.

A vizsgálat nem terjedt ki azon esetekre mikor a MEN egyedei valamilyen külső tényező hatására megváltozott stresszes állapotba kerültek (26).

Lusitano (PRL) fajtájú lovakat használtak azon kérdés eldöntésére, hogy a kétdimenziós (2D) vagy a háromdimenziós (3D) technológia alkalmasabb lovak mozgásának elemzésére. A vizsgálatba bevont lovakat ügető mozgásban tanulmányozták. A mozgás rögzítésére SONY HCR 23E digitális kamerákat állítottak fel. A vizsgálati eredmények megállapították, hogy az átlagos mozgásformák általános elemzésére mindkét eljárás egyformán alkalmas, a kétdimenziós (2D) technológia viszont egyelőre, mind pénzügyi, mind pedig technikai (egyszerűbb alkalmazás) szempontból még mindig előnyösebb. A mozgással kapcsolatos legfontosabb értékmérő tulajdonságok (lépés hossza, magassága, szögelések) esetében – különösen, ha ezen mozgásokat különböző szögekből vizsgáljuk – a háromdimenziós (3D) vizsgálatok előnye vitathatatlan (18).

A módszer ló és lovas együttes mozgásának elemzésére is használható

A lovak jóléte érdekében ló és lovas együttes mozgásának (biomechanikájának) harmóniáját vizsgálták háromdimenziós (3D) modell segítségével az összes jármódban. A vizsgálat megállapításai szerint a lovasnak kell alkalmazkodnia a ló mozgásához, nagyszámú lovat és lovast kell bevonni, a kezelhetőség és az aszimmetria terén fennálló kérdések megválaszolásához, és a képzett lovas szakemberek is ki vannak téve a szubjektív véleményalkotás kockázatának (25).

A felhasznált technológia terén szintén figyelemre méltó eredményt értek el a ló csánkjának háromdimenziós vizsgálata terén. A csánk mozgásának (hajlítás, nyújtás és mozgásamplitúdó) vizsgálata érdekében 6 lovat mozgattak egy 40 méter hosszú gumírozott felületen lépésben és ügetésben. A mozgás háromdimenziós rögzítésére egy 120 Hz-en működő, nyolc infra-vörös kamerából álló rendszert alkalmaztak, amelynek adatait a RealTime3.2 szoftver elemezte. A vizsgálati módszer alkalmasnak bizonyult a csánkízület laterális sérüléseinek észlelésére és azok okainak megállapítására (6).

Saját, a lovak stresszel összefüggő, kompulzív jellegű mozgásainak tanulmányozására irányuló kezdeti kísérleteink során megállapítottuk, hogy rádióhullámok (Ultra Wide Band, UWB) segítségével nem lehet pontos térbeli adatokat kapni egy lovas–box nagyságú helyről, mivel előbbi technológia jellemzője, hogy a hiba valószínűsége csökken a távolság függvényében.

Méréseket folytattunk a Kincsem Nemzeti Kft. Alagi Versenyló Tréningközpontjában, UWB technológia segítségével 2018. március hónapjában. A kísérletbe bevont

lovat boxában (Méret: 3,35 × 3,65 × 3,65 m) – a mozgatás és a karámozás idején kívül – 36 órán át folyamatosan vizsgáltuk. Ezen időszak alatt a lóra szerelt jeladók a jeleket szünet nélkül adták a jelfogók számára, a lovak mozgásáról a kamerák pedig folyamatosan rögzítették a ló által mutatott magatartásformákat.

Azt tapasztaltuk, hogy a rendszer által küldött információból számolt és kirajzolt grafikonok jelentős eltéréseket mutatnak a jeladók valós térbeli elhelyezkedésétől. Ezen ellenőrzéseket 2018. március hó során három alkalommal végeztük el és rögzítettük.

A mérések gyakorlati eredményeit elemezve arra a következtetésre jutottunk, hogy az általunk alkalmazott UWB-technológia nem alkalmas a tervezett 3D-pozíció-adatok előállítására. Ennek okai a következők voltak: a vizsgált tér rendkívül kicsi (boksz, 3,5–4 × 3,5–4 m) az UWB-technológia számára, mert a hullámok terjedési idejéből számolt távolságok pontossága a távolság négyzetével arányos. Túl gyorsan halad a jel (fénysebességgel) és vagy nagyon pontos időzítés kellene, vagy nagyon lassan terjedő hullám.

A szerzők vizsgálatai szerint a rádióhullámok nem alkalmasak pontos helymeghatározásra boxban tartott lovaknál

Tovább rontja a mérés pontosságát minden, a vevő és az adó közé került tárgy, valamint a falról visszaverődött hullám is. Így több ideig tart az adótól a vevő felé eljutnia a jelnek és emiatt messzebbnek hiszi a jeladót az adott jelfogótól.

Az eszközök időzítése (órajel forrása) nem elég pontos, ezért a jel oda-vissza útjának idejének méréséből nem tud elég nagy felbontású távolságot adni (csak 10 cm-eset), amit aztán a rendszer szoftveres átlagolással vagy bonyolultabb szabályzókkal próbál javítani/elfedni, aminek következménye az volt, hogy a jeladók megmozdításánál nagy kilengések voltak, megállításuknál pedig tovább ment a jeladó a diagramon.

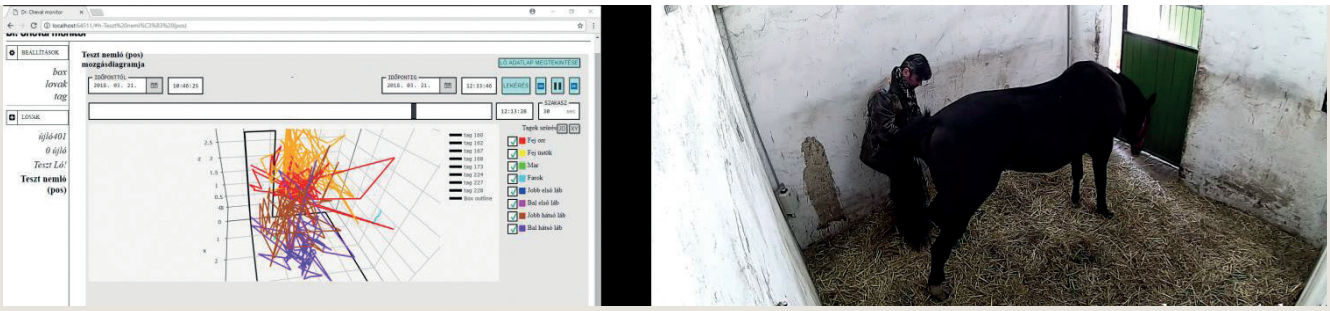
A ló hatalmas bioenergetikai tér, tele vízzel, és elektrolitokkal (idegrendszer), és árnyékolja, zavarja az UWB-mérési technológiát.

Az átvitel pontossága függ az átviteli csomag frekvenciájától, így a másodpercenkénti 20 mérés lényegesen pontatlanabb, mint a másodpercenkénti 1 mérés. Az adók nem figyelik a csatornát adás előtt és feltehetően ugyanazon a frekvencián kommunikálnak, ami miatt ütközések történnek több adó között, aminek hatására egyiknek a jele sem jut el a vevőkhöz.

A másodpercenkénti 20 vagy 25 adat viszont minimum szükséges a finom mozgások azonosítására.

Rendkívül költséges és bonyolult a helyszíni telepítés és kábelezés, az egységek sérülékenyek. Technikailag összetett és speciális kalibrálást igényel a felépített rendszer a mérések megkezdése előtt.

Az adatok nem csak pontatlanok voltak, hanem valószínűsíthetetlenek is, vagyis eltérésük a jeladók valós térbeli helyzetétől esetleges és következetlen volt *(2. ábra).*



2. ÁBRA. *A boxban a ló fején lévő egyedülálló jeladó mellett a boxtól távolabb lévő jeladók is megjelentek a grafikonon „robbanásszerűen”*

FIGURE 2. *Beside the tag fixed on the head of the horse other tags far from the stall provided signals and the intensity of the signals “skyrocketed”*

KÖVETKEZTETÉS

A lovak stresszállapotának, valamint kényszeres magatartásmintáinak pontos meghatározására és folyamatos nyomonkövetésére még nincs kidolgozott módszer és/vagy technológia annak ellenére, hogy ezen feladat egyaránt bír állategészségügyi és állatvédelmi jelentőséggel. Számos módszer érhető el manapság, amely a hormonális (ACTH, kortizol) változásokon keresztül próbál következtetéseket levonni a ló stressz-állapotáról, azonban ezen eljárások kivitelezése és az eredmények kiértékelése sokszor még nehézkes. A technológiai fejlettség ugyan már lehetővé tette 2D-, ill. 3D-módszerek alkalmazását lovak mozgásának elemzésében, azonban ezen lehetőségeket nem a stressz vizsgálatára használják. Szükségesnek látszik olyan gyakorlatias 3D-módszer fejlesztése, amely képes nyomon követni a vizsgálat alá vont egyed mozgásformáinak és stressz-állapotának összefüggéseit. Jelenleg egy ilyen, megbízhatóbb módszert próbálunk kifejleszteni.

IRODALOM

1. Andrássy G. – Kulcsár E. – Magyar E. – Frecska E.: Holisztikus szemlélet az ókori Egyiptomban, *Aszklepion | Szellem és Kultúra*, 2015. 25. 155–157.

2. Bárdos L. – Husvéth F. – Kovács M.: *Gazdasági állatok anatómiájának és élettanának alapjai*, Mezőgazda Kiadó, 2007. 149–151.

3. Bohák, Zs. – Szabó, F. – Beckersb, J. F. – Melo de Sousab, N. – Kutasi, O. – Nagy, K. – Szenci, O.: Monitoring the circadian rhythm of serum and salivary cortisol concentrations in the horse. *Dom. Anim. Endocrin.*, 2013. 45. 38–42.

4. Briefer Freymond, S. – Bardou, D. et al.: The physiological consequences of crib-biting in horses in response to an ACTH challenge test. *Physiol. Behav.*, 2015. 151. 121–128.

5. Changeux, J. P. : *Agyunk által világosan, A neuronális ember, avagy az agykutatás keresztmetszete*, 2012. 2. 336.

6. Clayton, H. M. – Sha, D. et al.: 3D kinematics of the equine metacarpophal- angeal joint at walk and trot. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.*, 2007. 20. 86–91.

7. Creagh, F. E. – Hickson, R. E. – Rogers, C. W.: Brief Communication: Preliminary examination of sport horse competition data for genetic evaluation. *N. Zeeland Soc. Anim. Prod.*, 2010. 70. 143–145.

8. Fraser, A. F.: *The behaviour and welfare of the horse*. Oxfordshire: Cambridge University Press, 2010.

9. Grandin, T.: *Animals Are Not Things, A View on Animal Welfare Based on Neurological Complexity*. 2002.

10. Grandin, T.: Distress in Animals: Is it Fear, Pain or Physical Stress? Special session Pain Stress and Fear. *ABVP*, 2002.

11. Grandin, T.: Farm Animal Welfare During Handling, Transport and Slaughter. *J. Am. Vet. Assoc.*, 1994. 204. 372–377.

12. Hedberg, Y. – Dalin, A. M. et al.: Effect of ACTH (tetracosactide) on steroid hormone levels in the mare. *Anim. Reprod. Sci.*, 2006.

13. Joó, J. G.: A központi idegrendszer megismerésének fontosabb állomásai, *Horus*, 2012. 153. 235–239.

14. Kutasi O.: *www.lovasok.hu*, forrás: http://www.lovasok.hu/logyogyaszat/a-gyomorfekely-a-sportlovak-problemaja/ 2016.

15. Lebelt, D. – Schönreiter, S. – Zanella, A. J.: Salivary cortisol in stallions: the relationship with plasma level, day time profile ans changes in response to semen collection. *Pferdehelikunde*, 1996. 12. 411–414.

16. McDonnell, S.: *Understanding Your Horse's Behavior*. Eclipse Press, 2005.

17. McDonnell, S.: *The Equid Ethogram: A Practical Field Guide to Horse Behavior*. Eclipse Press, 2003.

18. Miró, F. – Santos, R. et al.: 2D versus 3D in the kinematic analysis of the horse at the trot. *Vet. Res. Commun.*, 2009. 33. 507–513.

19. Nyerges-Bohák Zs.: A stressz hatása a versenylovak teljesítményére nyugalmi. *PhD értekezés*. Budapest, Pest megye, Magyarország: Állatorvostudományi Egyetem. 2017.

20. Peeters, M. – Colosson, C. et al.: Rider and horse salivary cortizol levels during competitions and impact on performance. *J. Equine Vet. Sci.*, 2013. 33. 155–160.

21. Pell, S. M. – McGreevy, G. D.: A study of cortisol and beta-endorphin levels in stereotypic and normal Thoroughbreds. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 1999. 64. 81–90.

22. Pendry, P. – Smith, A. N. – Roeter, S. M.: Randomized Trial Examines Effects of Equine Facilitated Learning on Adolescents' Basal Cortisol Levels. *Hum. Anim. Interact. Bull.*, 2014. 2. 80–95.

23. Rietmanna, T. R. –Stuarta, A. E. A. et al.: Assessment of mental stress in warmblood horses: heart rate variability in comparison to heart rate and selected behavioural parameters. *App. Anim. Behav. Scien.*, 2004. 88. 121–136.

24. Schmidt, A. – Möstl, E. et al.: Cortisol realise and heart rate variability in horses during road transport. *Horm. Behav.*, 2010. 57. 209–215.

25. Solé, M. – Santos, R. et al.: Genetic analysis of kinematic traits at the trot in Lusitano horse subpopulations with different types of training. *Animal*, 2013. 8. 192–199.

26. Solé, M – Gomez, M. D. et al.: Kinematic Characterization of the Menorca Horse at walk and the trot: Influence of hind limb pastern angle. *J. Equine. Vet. Sci.*, 2013. 33. 726–732.

27. Sótonyi, P. T.: Az állatok mozgásának elemzése. *Mindentudás Egyeteme*. 2010. 185–208.

28. Strzelec, K. – Kędzierski, W. et al.: Salivary cortisol levels in horses and their riders during three-day-events. *Bull. Vet. Inst. Pulawy*, 2013. 57. 237–241.

29. Szabó, S.: A szteroidok elnevezése, felosztása és az emberi stresszfekélyek. *Orvosi Hetilap*, 2015. 156. 1406–1414.

Közlésre érk.: 2019. febr. 18.

Mycoplasma iowae infection in a commercial turkey farm

Case report

Cs. Nemes[1]*
Cs. Schvarcz[2]
E. Simonyai[1]
J. Turbók[1]
Yvon C.[3]
D. Grózner[3]
M. Gyuranecz[3,4]

*1. NÉBIH ÁDI Kaposvári Állategészségügyi Diagnosztikai Laboratórium
H-7400 Kaposvár, Cseri u. 18.*

**nemescs@nebih.gov.hu*

2. Magánállatorvos, Zalaszentgrót

*3. MTA Agrártudományi Kutatóközpont Állatorvos-tudományi Intézet
Budapest*

*4. Állatorvostudományi Egyetem Járványtani és Mikrobiológiai Tanszék
Budapest*

Mycoplasma iowae fertőzés előfordulása egy előnevelt pulykaállományban

Esetismertetés

Nemes Csaba[1]*, Schvarcz Csaba[2], Simonyai Erika[1], Turbók Janka[1], Yvon Cécile[3], Grózner Dénes[3], Gyuranecz Miklós[3,4]

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy dunántúli pulyka-előnevelő telepen történt *Mycoplasma iowae* fertőzés előfordulásáról számolnak be. A letelepítést követően a naposkori elhullás igen jelentős volt. Ennek hátterében döntően fejlődésben való visszamaradást, ill. kiszáradást állapítottak meg. Ezt követően már igen fiatal (9 napos) korban, majd végig az előnevelés időszakában csontosodási problémákat, döntően a tarsometatarsus rendellenes fejlődését és csavarodását, fejlődésben való visszamaradást és tollasodási zavart figyeltek meg. Az állományban a 9. naptól igazolták a *M. iowae* jelenlétét.

SUMMARY

Background: *M. iowae* is a well-known pathogen in poultry industry. The main economic loss caused by this pathogen is the reduction of hatchability due to embryonic death. There are few reports that have associated *M. iowae* with stunting, poor feathering and leg abnormalities including chondrodystrophy in commercial turkey farms.

Objectives: The aim of this report was presenting the pathological findings in a *M. iowae* infected commercial turkey farm and collecting data which influence the economic losses.

Materials and methods: The authors dissected turkeys according to laboratory standard method. During necropsy tissue samples were collected for histological examination. Bacteriological culturing was made from bone marrow, heart blood and liver. Faeces samples were examined by flotation technique. Faecal samples were also transferred to mycoplasma culture medium. The species level identification was carried out by real-time PCR.

Results and discussion: After settling the day-old mortality was very high. The poults were stunted and exsiccated. Later bone deformities (mainly the abnormal development and torsion of tarsometatarsus), uneven growth and poor feathering can be observed at the end of the brooding period in the flock. The presence of *M. iowae* can be detected by the ninth day of brooding period (earlier it was not examined). The main economic losses were due to the day-old mortality and the uneven growth. The observed gross lesions were identical as described by other authors.

BAROMFI

MYCOPLASMA IOWAE FERTŐZÉS ELŐFORDULÁSA EGY ELŐNEVELT PULYKAÁLLOMÁNYBAN

A *Mycoplasma iowae* egyike a madarakban gazdasági jelentőséggel bíró mycoplasma-fajoknak. A kórokozó első leírása 1962-ből származik (16). Mivel a törzsek között jelentős antigénbeli variációk figyelhetők meg, a ma M. *iowae*-nak tekintett baktériumokat korábban hat külön szerotípusba (I, J, K, N, Q, R) sorolták (7). A molekuláris vizsgálatok kiderítették, hogy ezek a szerotípusok egy csoportot alkotnak, amit végül *M. iowae*-nak neveztek el (9). Egyedülálló abban a tekintetben, hogy predilekciós helye a bélcsatorna és nem a lég-, ill. a nemi utak nyálkahártyája. Természetes megbetegedést eddig csak pulykaállományokban okozott. Alkalomszerűen más madárfajokból (csirke, lúd, vad és egzotikus madarak) is kimutatásra került, de ezekben való előfordulásának jelentősége nem ismert (1, 2, 12). A fertőzés pulykában bármely életkorban megered, de klinikai tüneteket csak vertikálisan, vagy nagyon fiatalon, néhány napos korban horizontálisan fertőződött madarakban okoz. A vertikális fertőzés legjelentősebb következménye a keltethetőség romlása, a keltetési periódus végén (18–24 nap) jellemző embriómortalitás miatt. Korábban ezt tekintették a fertőzés egyetlen gazdasági kártételének (4). Kísérleti fertőzések kapcsán azonban a fertőzött állatokban fejlődésben való visszamaradást, tollasodási zavart, csontosodási problémákat is leírtak (3). Később ezeket az elváltozásokat természetes körülmények között is megfigyelték. A *M. iowae* hazai előfordulásáról évek óta rendelkezünk adatokkal. Klinikai tünetekben megnyilvánult jelentős veszteséget okozó fertőzésről, azonban eddig hazánkban nem számoltak be.

A M. iowae előnevelt pulykákban okozhat klinikai megbetegedést

A vertikális, vagy naposkori fertőződés jelentős fejlődési zavarokat okozhat

ANYAG ÉS MÓDSZER

Egy dunántúli pulykanevelő telepről származó mintákat vizsgáltak

Egy dunántúli előnevelő telepre 21 ezer napos pulykát telepítettek. Az első vizsgálati anyagot a letelepítés után 3 nappal kaptuk. Az állományból további minták érkeztek az előnevelés 9. és 27. napján, ill. a nevelés végén a telepre helyszíni kiszállásra is sor került.

Az állatokat a Laboratóriumunkban szokásos protokoll szerint felboncoltuk.

A kórszövettani vizsgálatra gyűjtött szervmintákat 4%-os pufferolt formaldehid-oldatban fixáltuk, majd paraffin beágyazást követően 4 µm vastag metszeteket készítettünk, amelyeket hematoxilinnal és eozinnel festettünk meg.

A bakteriológiai vizsgálat során a napos állatok csontvelejéből, az idősebb állatok szívvéréből és májából steril oltókaccsal tripton–szója-agar (BIOLAB), Drigalszky-agar (BIOLAB) és Columbia-véresagar (BIOLAB) felületére oltottunk. A tenyészeteket 37°C-on normál, a véresagarokat 5% CO_2-t tartalmazó légkörben 48 órán keresztül inkubáltuk úgy, hogy az első bírálatot 24 óra múlva végeztük. A naposállatok vakbeléből a salmonella kimutatást az MSZ EN ISO 6579-1:2017 szabvány szerint végeztük.

Kórszövettani, bakteriológiai és parazitológiai vizsgálatokat végeztek

A vizsgált állatokból vett kloákatampon-mintákat 2 ml Mycoplasma-táplevesbe (pH 7,8) oltottuk (Thermo Fisher Scientific Inc./Oxoid Inc., Waltham, MA, USA), és 37 °C-on, 5% CO_2 mellett színváltozásig inkubáltuk. Szilárd Mycoplasma-táptalajra szélesztve (Thermo Fisher Scientific Inc./Oxoid Inc., MA, USA) a látható telepek megjelenéséig tenyésztettük (37 °C, 5% CO_2), majd Mycoplasma-agarról egy telepet levesbe oltva elszaporítottuk a törzset, s így alacsony passzázsszámú színtenyészetet hoztunk létre. Az izolátumokat a DNS-kivonást követően (QIAamp DNA Mini Kit /Qiagen Inc., Hilden, Németország/) valós idejű PCR (polymerase chain reaction) segítségével azonosítottuk (14).

A flotációs parazitológiai vizsgálathoz alkalmanként egyesített 3–5 g bélsármintát dúsítóoldattal (1200g/l cink-szulfát [VW International Kft.]) összekevertünk. Az így kapott szuszpenziót 1 mm pórusátmérőjű szitán centrifugacsőbe mostuk. A csövet 1500/perc fordulatszámon három percig centrifugáltuk. A folyadékoszlop tetejéhez üvegbotot érintve, egy folyadékcseppet zsírtalanított tárgylemez felületére vittünk, majd fedőlemezzel fedve mikroszkóp alatt vizsgáltuk.

EREDMÉNYEK

A 3 napos korban boncolt állatokban fejletlenséget, kiszáradást, ill. vakbelükben fibrinkiválást figyeltek meg

A 3 napos korban boncolt állatokban (40 db) fejletlenséget (40–42 g), kiszáradást, az epehólyag teltsége mellett a zúzógyomorban csak kevés darás eleséget, emellett 22 állat vakbelében fibrinkiválást találtunk *(1., 2. ábra)*.

A csontvelőkből elvégzett bakteriológiai vizsgálat negatív eredményre vezetett, míg a vakbéltartalmakból, azok dúsítását követően *Salmonella sp.* baktériumokat tenyészettünk ki.

1. ÁBRA. *Gyengén fejlett, kiszáradt napospulyka*

FIGURE 1. *Stunted, exsiccated day-old poults*

2. ÁBRA. *Fibrindugó a vakbélben*

FIGURE 2. *Fibrin plug in the caecum*

Az agyvelőkből, tüdőkből, és vesékből készült kórszövettani metszetek mikroszkópos vizsgálatával a hemokoncentráció jelein túl egyéb elváltozást megfigyelni nem tudtunk.

A 9 napos korban boncolt állatokban csontelváltozásokat találtak

A következő vizsgálatra az állatok kilenc napos korában került sor. Az elhullás már nem volt jelentős, de az állományban mozgásszervi tünetek jelentkeztek. Nyolc heterogén fejlettséget (16–28 dkg) mutató állat került boncolásra, amelyekben a tarsometatarsus megrövidülése, a csontvég proximális részének megszélesbedése (ún. tacskóláb), a csont görbülete és mérsékelt csavarodása mellett négy állatban perózis, egy állatban tibiarotáció is megfigyelhető volt *(3., 4., 5. ábra)*.

A szívvérekből, májakból elvégzett bakteriológiai vizsgálat eredménye negatív volt.

A bélsármintákból M. iowae-t mutattak ki

A jellegzetes csontelváltozások felkeltették a *M. iowae* fertőzés gyanúját, amit a kórokozó bélsárból történt kimutatása igazolt. Az állatoktól nyert egyesített bélsárminta felszíndúsítást követő parazitológiai vizsgálata szintén negatív eredményű volt. Az agyvelőkből, májakból, vesékből, vékonybelekből készült kórszövettani metszetekben kórjelző értékű elváltozást megfigyelni nem tudtunk. Az állatok a diagnózist követően komplex ásványianyag-kiegészítést (Tetravit ADE, Fortipan,) kaptak, ami azonban a probléma előfordulását jelentősen nem mérsékelte.

A 27 napos állatokban ezen túl fejlődésben való visszamaradást és tollasodási zavart figyeltek meg

Az állomány 27 napos korában újabb hét állat került vizsgálatra. Ezekben is szórtságot, ill. fejlődésben való visszamaradást (76–120 dkg), emellett tollasodási zavart és az előzőekben már megfigyelt csontdeformitásokat találtuk, az állatok egy részében az ujjak jelentős görbületével együtt *(6. ábra)*.

A szívvérekből, májakból elvégzett bakteriológiai, ill. a bélsárból elvégzett parazitológiai vizsgálat eredménye ebben az esetben is negatív volt, míg az állatok bélsarából a *M. iowae*-t továbbra is izolálni lehetett.

3. ÁBRA. *A tarsometatarsus megrövidülése, proximalis végének görbülete*

FIGURE 3. *Shortening and bowing of tarsometarsus*

4. ÁBRA. *A tarsometatarsus proximalis részének megvastagodása, elgörbülése, a csont tengelyének csavarodása*

FIGURE 4. *Bowing, and thickening in the proximal end of tarsometatarsus with torsion in bone axis*

5. ÁBRA. *A tibia distalis végének 900-os laterális csavarodása (tibiatorsio)*

FIGURE 5. *Rotated tibia*

6. ÁBRA. *A tarsometarsus tengelyének csavarodás, az ujjak jelentős görbületével*

FIGURE 6. *Torsion of tarsometatarsal axis with marked toe deviation*

Helyszíni kiszállásra az állatok 34 napos korában került sor. Az egyébként egészségesnek látszó állományban a normál fejlettségű madarak között fejlődésben visszamaradt, deformált lábú, tollasodási zavart mutató egyedeket lehetett megfigyelni *(7., 8., 9. ábra).*

Az előnevelési időszak végére az összes kiesés 27% volt

Az előnevelési időszak végén beszerzett termelési adatok alapján a nevelés alatti összes kiesés 27% (5546 db) volt. Ebből 22% (4568 db) esett az első hétre. Ezt követően a veszteségek, főként a fejlődésben visszamaradt állatok selejtezéséből adódtak (5%) (978 db).

Az állatok testtömege a nevelés alatt végig a technológiai szint alatt maradt *(10., 11., 12. ábra).* A növekedési zavar a kakasokat jobban érintette, mint a tojókat. A növekedésben való visszamaradás miatt az állatokat csak egyhetes késéssel lehetett az utónevelő telepre kihelyezni.

7. ÁBRA. *Jellegzetes csontelváltozást (chonrodystrophia) mutató pulyka a telepen*

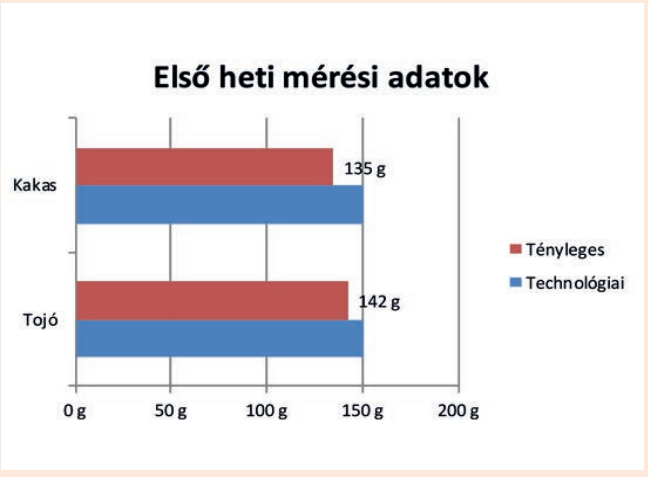
FIGURE 7. *Characteristic bone deformity in the flock*

8. ÁBRA. *Fejlődésben visszamaradt, tollasodási zavart mutató pulyka*

FIGURE 8. *Stunted, poor feathered turkey in the flock*

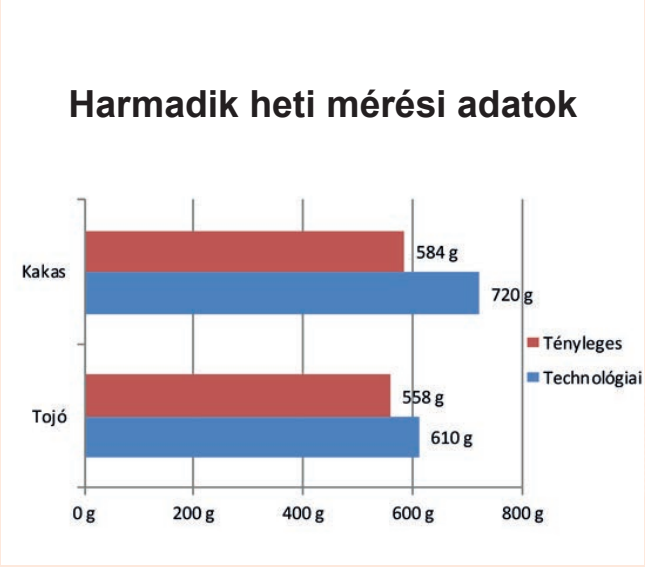
9. ÁBRA. *Fejlődésben visszamaradt, tollasodási zavart, és jellegzetes csontelváltozást mutató pulyka*

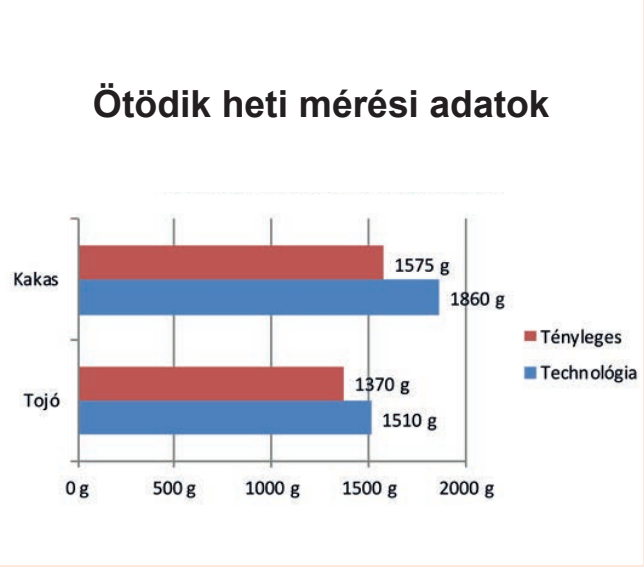
FIGURE 9. *Uneven, poor feathered turkey showing characteristic leg deformity in the flock*



10. ÁBRA. *Első heti testtömegmérési adatok*

FIGURE 10. *Body weight data of the first week old flock*





11. ÁBRA. *Harmadik heti testtömegmérési adatok*

FIGURE 11. *Body weight data of the third week old flock*

12. ÁBRA. *Ötödik heti testtömegmérési adatok*

FIGURE 12. *Body weight data of the fifth week old flock*

MEGVITATÁS

Cikkünkben előnevelt pulykaállományban lezajlott *M. iowae* fertőzésről számoltunk be. A kiesések mértéke az első héten volt a legnagyobb. Az ekkor vizsgált állatok mindegyikében fejletlenséget, ill. kiszáradást találtunk. A naposkorú állatokból mycoplasma-vizsgálat nem történt. A rendelkezésre álló adatok alapján (jelentős elhullás az első héten megfelelő tartási körülmények mellett, később megjelenő jellegzetes mozgásszervi elváltozások), feltételezhető, hogy már a napos állatok is *Mycoplasma*-fertőzöttek voltak és hogy a fertőzés forrása a szülőpárállomány lehetett. A vakbélből kitenyészett *Salmonella*-törzsek vérfertőzést nem okoztak, jelenlétük a vakbélben, az állatok gyengeségének inkább következménye, mint oka lehet. A *M. iowae* iránt a keltetési periódus végén lévő pulykaembriók a legfogékonyabbak. A fertőzés következménye az embriók elhalása/befulladása. A keltethetőség romlása a fertőző törzs virulenciájától függően széles tartományban szórhat (2–5%). A fertőzött állatok egy része kikelhet, de ezek gyengék és hamarosan elpusztulnak (4). Klinikai tüneteket a vertikális, ill. a nagyon fiatal korban bekövetkező horizontális fertőzés okoz, mert ekkor vannak meg a fertőzés generalizálódásának feltételei. A korai horizontális fertőzés forrása a vertikálisan fertőzött állatok már keletetőben ürülő bélsara lehet. Esetünkben a betegség korai megjelenése, a később tapasztalt jellegzetes csontelváltozások, a fejlődésben való visszamaradás, ill. a tollasodási zavar, megfelel azoknak az elváltozásoknak, amelyekről *in ovo*, ill. 1 napos pulyka pipék kísérleti *M. iowae* fertőzése kapcsán számoltak be (3).

A korai M. iowae fertőzés forrása a vertikálisan fertőzött állatok már keletetőben ürülő bélsara lehet

A 9. naptól kezdve minden vizsgálati időpontban megfigyelt tarsometatarsus elváltozások chondrodystrophiának feleltek meg. Ekkortól valamennyi vizsgált időszakban a *M. iowae* jelenléte igazolható volt. A talált csontelváltozások nem különböztek attól, amelyeket természetes fertőzések kapcsán mások is tapasztaltak (5, 11, 15).

A fertőzés nyomán kialakuló csontelváltozások pontos háttere nem ismert

A bélhámhoz tapadó kórokozó felszívódási zavarokat okoz

A bántalom kórfejlődése nem pontosan ismert. Nem tudjuk, milyen folyamatok vezetnek a csontelváltozásokhoz, ill. a fejlődésben való visszamaradáshoz. Növendék pulykák fertőző hátterű csontelváltozásait a szakirodalom pulyka osteomylitis komplex (turkey osteomyelitis complex) gyűjtőnév alatt tárgyalja (8). Ezekben az esetekben a különböző csontelváltozások valamint az ízületek és az ízületeket környező lágy szövetek elváltozásainak hátterében helyi gyulladásos folyamatok állnak. A gyulladásos folyamatok előidézésében egyes kórokozók (egyéb baktériumok mellett mycoplasmák: *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *M meleagridis*) jelenléte deríthető fel (6). Hogy a *M. iowae* képes-e ilyen gyulladásos folyamatok kiváltására a csontban, további vizsgálatokat igényel. Az biztos, hogy a törzsek között jelentős virulenciabeli különbségek vannak, amelyek elsősorban a törzs invazivitásával vannak összefüggésben. Az elpusztult embriókban megfigyelhető patológiás elváltozások egy része a szervezet fertőzésre adott gyulladásos válaszreakciójának tűnik.

Mivel bizonyos ásványi anyagok és vitaminok (mangán, cink, kolin, biotin, nikotinsav) hiánya a megfigyelthez hasonló csontelváltozásokat idézhetnek elő, feltételezik, hogy a korai fertőzés rontja ezeknek a tápanyagoknak a hozzáférhetőségét. A *M. iowae* esetén is kimutatták azt a terminális organellumot, ami általában szerepet játszik a mycoplasmák hámsejtekhez való tapadásában (10). A kórokozó a bélhámhoz tapadva esetleg felszívódási zavart okozhat.

A *M. iowae* genomjában kimutattak olyan géneket, amelyek szerkezete hasonló a *M. pneumoniae* toxingénjeihez. Ezeknek lényeges szerepe van a *M. pneumoniae* által előidézett elváltozások kórfejlődésében. *M. iowae* esetén ezeknek a géneknek a kifejeződése különbözik a bélben, ami a *M. iowae* predilekciós helye, ill. az egyéb előfordulási helyeken. Ennek a különbségnek a szerepe a *M. iowae* kórfejlődésében még nem tisztázott (13).

Az eset felhívja a figyelmet, hogy *M. iowae* okozta klinikai megbetegedésekkel hazai állományainkban is számolhatunk. A naposkori elhullások egyéb okokkal nem magyarázható jelentős mértéke, főleg ha azt jellegzetes csontelváltozások, ill. fejlődésben való visszamaradás követi, felhívhatja a figyelmet a fertőzésre. Ugyanakkor saját tapasztalataink alapján azt is megjegyezzük, hogy a fentiekhez hasonló csontelváltozások előnevelt és fiatal utónevelés alatti állományokban *M. iowae* fertőzéstől függetlenül is megfigyelhetők ezért, a pontos diagnózis felállítása alapos körültekintést igényel.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A munkát részben a Magyar Tudományos Akadémia Lendület pályázata (LP2012-22), a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal K_16 (119594) és KKP19 (129751) pályázatai, továbbá az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíja és az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új Nemzeti Kiválóság Programjának Bolyai+ Ösztöndíja támogatták.

IRODALOM

1. Bozeman, L. H. – Kleven, S. H. – Davis, R. B.: Mycoplasma challenge studies in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*) and chickens. *Avian Dis.*, 1984. 28. 426–434.

2. Bradbury, J. M. – McCarthy, J. D.: *Mycoplasma iowae* infection in chicks. *Avian Path.*, 1984. 13. 529–543.

3. Bradbury, J. M. – Ideris, A. – Oo, T. T.: *Mycoplasma iowae* infection in young turkeys. *Avian Path.*, 1988. 17. 149–171.

4. Bradbury J. M.: Avian mycoplasmas in: Jordan, F. – Pattison, M. – Alexander, D. – Faragher, T. (eds): *Poultry diseases* 5th ed, WB Saunders, 2001. 191–193.

5. Catania, S. – Gobbo, F. – Bilato, D. et al.: Isolation of *Mycoplasma iowae* in commercial turkey flocks. *Vet. Rec.,* 2012. 170. 107–108.

6. Clark, S. R. – Barnes, H. J. – Bickford, A. A. et al.: Relationship of osteomyelitis and associated soft tissue lesions with green liver discoloration in tom turkeys. *Avian Dis.*, 1991. 35. 139–146

7. Dierks, R. E. – Newman, J. A. – Pomeroy, B. S.: Characterization of avian mycoplasma. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 1967. 143. 170–189.

8. Huff, G. R. – Huff, W. E. – Rath, N. C. et al.: Turkey osteomyelitis complex. *Poult. Sci.*, 2000. 79. 1050–1056.

9. Jordan, F. T. W. – Erno, H. – Cottew, K. H. et al.: Characterization and taxonomic description of 5 mycoplasma serovars (serotypes) of avian origin and their elevation to species rank and further evaluation of taxonomic status of *Mycoplasma synoviae. Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1982. 32. 108–115.

10. Jurkovic, D. A. – Newman, J. T. – Balish, m. F.: Conserved terminal organelle morphology and function in *Mycoplasma penetrans* and *Mycoplasma iowae. J. Bacteriol.*, 2012. 194. 2877–2883.

11. Ley, D. H. – Rosemary, A. – Marusak, E. A. et al.: *Mycoplasma iowae* associated with chondrodystrophy in commercial turkeys. *Avian Pathol.*, 2010. 39. 87–93.

12. Lin, M. Y. – Lin, S. S. – Su, W. S. et al.: Isolation and identification of avian mycoplasmas from geese in Taiwan. *J. Chinese Soc. Vet. Sci.*, 1995. 21. 347–353.

13. Pritcard, R. E. – Balish, M. F.: *Mycoplasma iowae*: relationship among oxygen, virulence and protection from oxidative stress. *Vet. Res.,* 2015. 46. 36.

14. Raviv, Z. – Kleven, S.H.: The development of diagnostic real-time TaqMan PCRs for the four pathogenic avian mycoplasmas. *Avian Dis.,* 2009. 53. 103–107.

15. Trampel, D. W. – Goll, F.: Outbreak of *Mycoplasma iowae* infection in commercial turkey poults. *Avian Dis.*, 1994. 38. 905–909.

16. Yoder, H. W. J. – Hofstad, M. S.: Previously unreported serotype of avian Mycoplasma. *Avian Dis.,* 1962. 6. 147–148.

Közlésre érk.: 2019. aug. 12.

MEGHÍVÓ

Az Állatorvostudományi Egyetem Baráti Köre Civil Társaság
2019. december 11-én, szerdán 14 órakor
a Hetzel Henrik előadóban (Bp., VII. István u. 2., L. ép.)
tartja következő találkozóját.

PROGRAM:

A pajzsmirigyhormon háztartás szabályozásának aktuális kérdései

Előadó:
Dr. Gereben Balázs, az MTA doktora,
Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet

Az összejövetelre minden érdeklődőt, vendégeket is tisztelettel vár

a Baráti Kör CT

Degeneratív izomszöveti elváltozások oktanának vizsgálata nagyüzemi broilercsirke-állományban

Investigation on the origin of degenerative muscle tissue lesions in an industrial broiler chicken flock

Német Zoltán László[1*], Magyar Károly György[2], Albert Mihály[3]

Z. L. Német[1*]
K. Gy. Magyar[2]
M. Albert[3]

1. ÁTE Patológiai Tanszék, nemet.

zoltan@univet.hu

2. Magánállatorvos, Tiszavasvári

3. CEVA-Phylaxia Zrt.

**e-mail: nemet.zoltan@univet.hu*

ÖSSZEFOGLALÁS

A nagyüzemi baromfitartás egyik legnagyobb állategészségügyi kihívása a coccidiosis kártételének megakadályozása. A coccidiosztatikumként általánosan használt ionofor antibiotikumok toxikusak lehetnek, és az utóbbi időben egyre inkább előtérbe került káros szubklinikai hatásaik lehetősége is. A szerzők egy olyan állomány egyedeit vizsgálták, ahol korábban degeneratív izomelváltozásokat állapítottak meg. Különböző, ionofor és gyógynövény alapú coccidiosztatikumokat használtak. Az izomelváltozások minden csoportban megfigyelhetők voltak, így jelen vizsgálat alapján az ionofor antibiotikumok etetése és az elváltozások közötti egyértelmű ok-okozati kapcsolat nem volt igazolható.

SUMMARY

Background: One of the major challenges in modern poultry industry is to prevent losses caused by coccidiosis. Ionophore antibiotics are widely used, despite that these compounds can have toxic side effects. Recently the possible subclinical effects of these chemicals gained increasing attention.

Objectives: The authors examined a Hungarian industrial broiler flock, where degenerative muscle lesions arose. The aim of the study was to investigate the correlation between feeding ionophore antibiotics and the evolvement of such lesions.

Materials and Methods: The examined population had been divided into groups, where different, ionophore and herbal coccidiostats were administered. Routine diagnostic necropsies were performed weekly, muscle samples were examined with a semi-quantitative histopathological method.

Results and discussion: The muscle degeneration had been observed equally in all groups, and the statistical analysis failed to detect significant negative effect of ionophore treatment versus the control group, so the causative correlation between ionophore treatment and muscle lesions have not been confirmed.

BAROMFI

A modern nagyüzemi baromfiágazat az egyik leggyorsabban fejlődő élelmiszertermelő iparág. A nagy mennyiségben és olcsón előállítható baromfihús és tojás az emberiség legfontosabb fehérjeforrása (14). A többszázezer egyedet számláló állományok és a fejlett technológiai megoldások rendkívül gazdaságos termelést tesznek lehetővé, azonban a természetes körülményektől való elszakadás súlyos következményekkel jár. A bankivatyúk állománysűrűsége a vadonban 5–8 egyed négyzetkilométerenként (27), a jelenleg hatályos szabályozás szerint a csirketelepek maximális telepítési sűrűsége 42 kg, azaz 14–16 egyed négyzetméterenként, tehát a populációsűrűség legalább kétmilliószor nagyobb. Ennek következménye, hogy a nagyüzemi állattartásban a kórokozók robbanásszerű szaporodásához teremtünk ideális körülményeket.

A nagyüzemi baromfiágazat az egyik leggyorsabban fejlődő élelmiszertermelő iparág

A coccidiosis a broilercsirke-hizlalás legnagyobb gazdasági veszteséget okozó megbetegedése

A coccidiosis a broilercsirke-hizlalás legnagyobb gazdasági veszteséget okozó megbetegedése, az összes elszenvedett veszteség túlnyomó része innen ered, a védekezés költsége a késztermék előállítási árának 4,54%-ára becsülhető (6, 35). A veszteségek elfogadható szintre történő csökkentése a szakszerű higiéniai program mellett elsősorban gyógyszeres megelőzésre, ezen belül pedig ionofor antibiotikumokkal való kezelésre alapul. A baromfiipar coccidiosztatikumok nélkül nem lenne képes a jelenlegi termelési teljesítmény elérésére (28).

A poliéter ionofor antibiotikumok *Streptomyces* baktériumok által termelt lipofil makromolekulák, jelenleg körülbelül 120 különböző vegyületet ismerünk (12). Antimikrobiális hatásuk annak köszönhető, hogy extracellulárisan képesek kationokat megkötni, majd ezeket az intracelluláris térben leadva a sejt belső környezetét megváltoztatni. Az intracelluláris tér ionegyensúlyának, pH-jának és ozmotikus nyomásának változása vakuolizációhoz, a mitokondriumok sérüléséhez, végül a sejt duzzadásához, repedéséhez és halálához vezet.

Az ionofor antibiotikumok szakszerűtlen alkalmazás esetén súlyos mellékhatásokat okoznak

Szakszerű használat esetén hatékony gyógyszerek, azonban érzékeny állatfajoknál, helytelenül adagolva, vagy gyógyszerkölcsönhatások miatt a gazdaszervezet sejtjeiben is hasonló elváltozásokat lehetnek képesek előidézni. Elsősorban a szívizom- és vázizomsejtek érintettek, a sejtbe áramló nátrium- és kálcium-ionok a sejt duzzadását, katekolamin-felszabadulást és lipidperoxidációt okoznak (26). Kísérletes eredmények igazolják, hogy az ionofor-kezelés a szívizomsejtek permeabilitását növeli, amely a kiáramló laktát-dehidrogenáz és kreatin-kináz extracelluláris közegben mérhető aktivitásának növekedésével igazolható. A sejtek sérülésének következménye apoptózis (15). A sejtek sérülése és halála szöveti szinten elhaláshoz, majd regenerációhoz, ill. reparációhoz vezet. A súlyos veszteségekkel járó klinikai mérgezések régóta ismertek, ezen felül újabban felmerült a szubklinikai ionoformérgezés lehetősége is. Az ionofor antibiotikumok használatának és a vázizomzatban megfigyelhető elváltozások megjelenésének kapcsolata a mai napig nem teljesen tisztázott (13).

A nikarbazin 4,4'-dinitrokarbanilid (DNC) és 2-hidroxi-4,6-dimethilpirimidin (HDP) equimoláris keverékéből képződő komplex, amely coccidiosztatikus hatása 1956 óta ismert (11). Hatását elsősorban a második schizonta-generációra fejti ki, ezáltal terápiás hatása kiváló, de a hatóanyag kiürülésével a parazita be tudja fejezni életciklusát (22). A bélfalban tartósan visszamaradó schizonták gyulladásos reakciót, és kiváló immunitást indukálnak, ez utóbbi hatékony védelmet jelent a későbbi fertőződés ellen (10). A nikarbazin sem teljesen ártalmatlan, magas környezeti hőmérséklet mellett növeli a testhőmérsékletet, a légzésszámot és a pulzust. Ez extrém esetben respirációs alkalózishoz és tömeges elhulláshoz is vezethet, de kevésbé kritikus külső hőmérséklet mellett is kedvezőtlen hatással lehet a gyors növekedésű baromfifajták egyébként is túlterhelt keringési rendszerére (2, 5).

Az ionofor antibiotikumok, a nikarbazin és a jelentősen megnövekedett növekedési erélynek köszönhető genetikai prediszpozíció oktani szerepe nem teljesen tisztázott, de az vitathatatlan tény, hogy a fogyasztóban visszatetszést, undort keltő elváltozások (romlott húshoz hasonló, elszíneződött mejelenés, nyúlós, szakadékony állag) a húsiparban egyre komolyabb veszteségeket okoznak (18, 20, 30).

A húshibrid baromfifajták szelekciója az állatok növekedési erélyének példátlan fokozódását eredményezte

A húshibrid baromfifajták szelekciója az állatok növekedési erélyének példátlan növekedését eredményezte. 1957 és 2004 között a testtömeg-gyarapodás négyszeresére növekedett, a fajlagos takarmányfelhasználás pedig a felére csökkent. Arányait tekintve a legértékesebb húsrész, a mellizomzat relatív tömege is jelentősen megnőtt, a *m. pectoralis major* relatív tömege több mint 80%-kal emelkedett (38). A vérkeringési rendszer nem tud lépést tartani az izomszövet fejlődésével, a vérellátás elégtelensége különböző anyagcsere-zavarokhoz vezet.

A mellizomzat degeneratív elváltozásának négy formáját ismerjük:
• a mély mellizom elfajulása
• a fehér csíkoltság
• a szívós mellizom
• a spagettimell-kórkép

A mellizomzat degeneratív elváltozása a broileripar egyik legfontosabb aktuális problémája (1). Makroszkópos megjelenését tekintve négy megjelenési formát különíthetünk el. (I.) A mély mellizom elfajulása (deep pectoral myopathy, DPM), más néven Oregon-disease vagy zöld mellizom betegség közel 40 éve ismert elváltozás (7, 29). A *m. pectoralis minor* vörös vagy zöld színű elváltozása jellemzi. (II.) A fehér csíkoltság (white striping, WS) a *m. pectoralis major* rostjaival párhuzamos szürkésfehér, kötőszövetes csíkoltság megjelenésével jár (13, 18, 20). Ehhez hasonló a (III.) szívós mellizom (wooden breast, WB) kórkép, itt a jellemző elváltozás az izomzat tapintatának és szakíthatóságának megváltozásam (20). Evvel ellentétes érzékszervi elváltozást tapasztalunk a (IV.) spagettimell kórképnél (stringy-spongy, SS), ilyenkor a szöveti szerkezet rendezetlenné válása miatt a hús elveszíti integritását, rostjai szétesnek, főtt tésztára hasonlít a megjelenése (3). Ezeken felül a sertéshúsnál ismert halvány-puha-exsudatív (pale-soft-exsudative, PSE) és sötét-tömött-száraz (dark-firm-dry, DFD) elváltozások baromfihús esetében is ismertek.

Az elváltozások sokfélék, hasonlóan változatos okokat találunk a vonatkozó szakirodalomban. A különböző kórokok és kórformák közötti kapcsolat kétségtelen, de a tapasztalatok szerint a különböző tényezők, ill. ezek kombinációi nem minden esetben eredményeznek azonos kórformájú és súlyosságú elváltozásokat.

Az izomszövet károsodását a sejtmembrán oxidatív károsodása okozza

Az izomszövet károsodását a sejtmembrán oxidatív károsodása okozza, amelynek kézenfekvő oka a gyakorlatban relatív vagy abszolút E-vitamin-hiány lehet (8, 21). Megfelelő antioxidáns-ellátottság mellett is felhalmozódhatnak káros anyagcseretermékek hiányos oxigénellátottság miatt. A hajlamosító tényezők között a legfontosabb tényező a már említett nagy növekedési erély (18, 19). Ez a tényező befolyásolható a takarmányozás intenzitásának akár mennyiségi, akár minőségi, enyhe csökkentésével, a kissé későbbre tolt izomépítés képes csökkenteni az elváltozások megjelenésének gyakoriságát (23, 24). Még célzottabb izomnövekedés-korlátozás lehetséges a hizlalás második felében a limitáló aminosavak, elsősorban a lizin mennyiségének csökkentésével (25). Egy másik megközelítés is a mellizomzat növekedése miatt fokozódó lizinigényből indul ki, azonban a lizin korlátozása helyett a fokozott lizinbevitel miatt kialakuló relatív hiány, a lizin-arginin, -threonin, -hisztidin hányados eltolódása következtében kialakuló anyagcsere-zavar kiküszöbölését célozza (4, 17, 37). Egy egészen új irány a sportolók által régóta használt guanidin-acetát vagy glycociamine takarmánykiegészítőként való alkalmazása, ez az anyag metilációval kreatinná alakul, amely az izomszövet energiaellátásában kulcsfontosságú vegyület (9). A takarmányozás mellett a tartástechnológiában is hasonlóan sokrétűek a lehetőségek, a keltetési program módosítása (31, 32, 34), a naposkori takarmányozás (33), a hőstressz közvetlenül (16, 36), a fényprogram, az alom és a telepítési sűrűség pedig az állatok aktivitásának befolyásolásával közvetve gyakorol hatást a mellizom-degeneráció kialakulására (1).

SAJÁT VIZSGÁLAT

Egy magyar nagyüzemi broilerállományban tömegesen jelentkeztek degeneratív izomelvál-tozások

Egy magyar nagyüzemi broilerállományban 2017-ben a diagnosztikai vizsgálatra küldött broilerek vázizmaiban olyan degeneratív elváltozások léptek fel, amelyek oktanában felvetődött az ionofor coccidiosztatikumok szerepe. A coccidiosztatikumok szerepének vizsgálatához narazin és nicarbazin kombináció, salinomycin és gyógynövény alapú készítmény hatásának összehasonlítására került sor. A vizsgálat célja az ionofor coccidiosztatikumok etetése, és a degeneratív izomelváltozások előfordulása közötti kapcsolat feltárása volt.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Az állományt 2017. október 5-én telepítették, összesen 78 120 darab, azonos törzsből származó, Ross 308 fajtájú, vegyes ivarú napos brojlercsirke érkezett a telepre. Négy istállóban négy kísérleti csoportot alakítottak ki, amelyek közül kettő azonos kezelést kapott. A csoportok az 1. életnaptól a csoporthoz rendelt tesztanyagot kapták a takarmányba keverve.

A kóroktan tisztázására 3 eltérően kezelt csoportot alakítottak ki

Kísérleti csoportok:

- „St" jelzésű csoportok: Standard technológia szerint, Maxiban (narazin+ nicarbazin) 45 ppm adagban a takarmányban 14 napos korig, majd Sacox (salinomycin) 70 ppm adagban a takarmányban 15–33 napos kor között.
- „Z" jelzésű csoport: Maxiban (narazin+nicarbazin) 14 napos korig 45 ppm adagban, majd 45 napos korig gyógynövény alapú kísérleti szer.
- „L" jelzésű csoport: a teljes nevelési időszak alatt gyógynövény (takarmánykiegészítőnek minősülő, növényi illóolaj alapú) alapú készítménnyel kezelt.

A termelési eredmények *(1. táblázat)* rögzítése mellett valamennyi csoportból minden héten kiválasztottak hat állatot, amelyeket diagnosztikai boncolás céljából humánus módon kiirtottunk. Csoportonként három egyedből a telepen gyűjtöttünk mintát, három pedig részletes laboratóriumi kórbonctani vizsgálatra került. A boncolás során a bal oldali felületes mellizom (*m. pectoralis*) középső részéről, a bal oldali combizomból *(m. semimembranosus)* és a nyakizomból (*m. complexus major*) mintákat gyűjtöttünk kórszövettani vizsgálat céljára. A szövetminták feldolgozása és elbírálása a Ceva-Phylaxia Zrt. laboratóriumában történt. A mintákat 8%-os neutrális pufferolt formaldehid-oldatban rögzítettük, paraffinba ágyaztuk. A 4 µm vastagságú metszeteket deparaffinálás után hematoxilinnal és eozinnel festettük meg.

A metszetek értékelésekor az elváltozások súlyosságát és kiterjedését pontozással értékeltük. Az alkalmazott pontozás:

0: nincs elváltozás
1: minimális elváltozás, a metszet 5%-áig
2: enyhe elváltozás, a metszet 20%-áig
3: közepes súlyosságú elváltozás, a metszet 40%-áig
4: súlyos, kiterjedt elváltozás, a metszet több mint 40%-a érintett

A boncolások során gyűjtött izommintákat kórszövettani vizsgálattal értékelték

A metszetek értékelése „vakon" történt, azaz a patológus a bírálat időpontjában nem ismerte a csoportok kísérleti kezelési programját. Az adatokból Microsoft Excel táblázatokat készítettünk, amelyekben a csoportokban talált elváltozások súlyossági fokának átlagait az összehasonlíthatóság érdekében csoportok szerinti bontásban összesítettük *(2. táblázat)*. A csoportok közötti különbségek szignifikanciájának elemzésénél az elváltozás kiterjedésének mértékét nem különböztettük meg, az összes elváltozás előfordulásának arányából számítottunk χ^2-próbát *(3. táblázat)*.

1. TÁBLÁZAT. *A kísérleti csoportok elhullási és testtömeg-gyarapodási adatai heti bontásban és összesítve*

TABLE 1. *Mortality and weight gain in different treatment groups*

Heti elhullás (%)							
Csoport	1.	2.	3.	4.	5.	6.	Összesen
St	0,60	0,73	0,59	0,56	1,04	0,53	3,98
Z	0,54	0,59	0,53	0,50	0,89	0,82	3,81
L	0,55	0,75	0,52	0,46	0,64	1,42	4,26
Heti testtömeg (g)							
Csoport	1.	2.	3.	4.	5.	6.	
St	198	520	1010	1617	2230	2785	
Z	196	504	970	1588	2240	2830	
L	201	522	1011	1625	2210	2820	

St: standard gyógykezelés, narazin-nicarbazin kombináció 0–14 napos korig, salinomycin 15–33 napos korig
Z: rövidített ionofor kezelés, narazin-nicarbazin kombináció 0–14 napos korig, gyógynövény készítmény 45 napos korig
L: a teljes nevelési időszak alatt gyógynövény alapú készítménnyel kezelt
St: standard medication, 0–14 days narazin-nicarbazin combination, 15–33 days salinomycin treatment
Z: decreased ionophore treatment, 0–14 days narazin-nicarbazin combination, 15–33 days herbal feed additive
L: treated with herbal product during the whole production period

2. TÁBLÁZAT. *A kórszövettani vizsgálatok összesített pontszámai*

TABLE 2. *Summary of the severity of histopathologic lesions*

Csoport	St	Z	L
szövet, elváltozás			
szívizom			
gyulladás	0,79	0,95	0,72
izomsejt-károsodás	0,17	0,00	0,11
szívburokgyulladás	0,35	0,43	0,39
mellizom			
izomsejt-károsodás	0,55	0,76	1,14
reaktív gyulladás	0,23	0,33	0,28
izomsejt-regeneráció	2,06	2,10	2,78
zsírszövet-proliferáció	0,21	0,00	0,33
combizom			
izomsejt-károsodás	0,78	0,38	0,60
reaktív gyulladás	0,31	0,00	0,43
izomsejt-regeneráció	1,47	0,90	1,74
zsírszövet-proliferáció	1,05	0,76	0,81
nyakizom			
izomsejt-károsodás	0,07	0,17	0,00
reaktív gyulladás	0,08	0,11	0,06
izomsejt-regeneráció	0,68	0,44	0,28

St: standard gyógykezelés, narazin-nicarbazin kombináció 0–14 napos korig, salinomycin 15–33 napos korig
Z: rövidített ionofor kezelés, narazin-nicarbazin kombináció 0–14 napos korig, gyógynövény készítmény 45 napos korig
L: a teljes nevelési időszak alatt gyógynövény alapú készítménnyel kezelt
St: standard medication, 0–14 days narazin-nicarbazin combination, 15–33 days salinomycin treatment
Z: decreased ionophore treatment, 0–14 days narazin-nicarbazin combination, 15–33 days herbal feed additive
L: treated with herbal product during the whole production period

3. TÁBLÁZAT. *A kórszövettani elváltozást mutató metszetek arányából számított khí-négyzet statisztika szignifikancia-értékei*

TABLE 3. *Result of chi-square tests calculated from the percentage of diseased tissue samples*

	St csoport (%)	Z csoport (%)	L csoport (%)		χ^2 próba p-értéke
szívizom					
gyulladás	57,1	64,1	53,8		0,623
szívizomsejt-károsodás	26,6	10,3	20,5		0,032
szívburokgyulladás	6,3	12,8	5,1		0,106
mellizom					
szívizomsejt-károsodás	54,0	43,6	69,4		0,046
reaktív gyulladás	28,6	30,8	30,6		0,949
szívizomsejt-regeneráció	82,5	87,2	97,2		0,511
combizom					
szívizomsejt-károsodás	37,8	14,3	35,0		0,004
reaktív gyulladás	16,2	0,0	20,0		0,000
szívizomsejt-regeneráció	64,9	61,9	70,0		0,773
nyakizom					
szívizomsejt-károsodás	5,9	11,1	0,0		0,004
reaktív gyulladás	8,8	11,1	5,6		0,402
szívizomsejt-regeneráció	41,2	38,9	22,2		0,045

St: standard gyógykezelés, narazin-nicarbazin kombináció 0–14 napos korig, salinomycin 15–33 napos korig
Z: rövidített ionofor kezelés, narazin-nicarbazin kombináció 0–14 napos korig, gyógynövény készítmény 45 napos korig
L: a teljes nevelési időszak alatt gyógynövény alapú készítménnyel kezelt
St: standard medication, 0–14 days narazin-nicarbazin combination, 15–33 days salinomycin treatment
Z: decreased ionophore treatment, 0–14 days narazin-nicarbazin combination, 15–33 days herbal feed additive
L: treated with herbal product during the whole production period

EREDMÉNYEK

A PATOLÓGIAI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYE

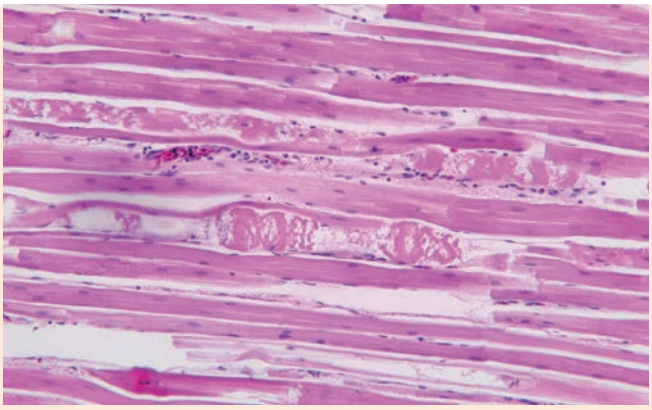
A kísérletben vizsgált, diagnosztikai célból kiirtott egyedek makroszkópos vizsgálatával a legtöbb esetben fertőző betegségre utaló, kórjelző értékű elváltozás nem volt megfigyelhető. A napos korú állatoknál elszórtan kelésgyengeségre utaló elváltozásokat (sziktömlő-visszamaradás, sziktömlőgyulladás, nyitott köldökgyűrű, köldökgyulladás és baktériumos vérfertőzés) lehetett megállapítani. A 7., 14. és 21. napi vizsgálatoknál a vékonybélben emésztetlen tartalom, és alomevés volt megfigyelhető pár egyednél. Elszórtan májelzsírosodás, enyhe hasvízkór, és heveny ízületgyulladás is előfordult. Ezen felül minden héten előfordult szinte minden csoportban változó súlyossággal és arányban epiphysiolysis és talpfekély. A kísérlet 35. napján végzett vizsgálatnál az St és Z csoportban a 6 vizsgált egyedből 3–3-ban, az L csoportban a 6 madár közül kettőnél szabad szemmel is fehér sávozottság volt látható. Ennél súlyosabb makroszkópos izomelváltozás (elhalás, „spagettimell") egy esetben sem volt megfigyelhető. Klinikai coccidiózisra utaló elváltozások egyik csoportban sem jelentek meg. Összességében elmondható, hogy a boncolások során a nagyüzemi baromfitelepeken gyakran előforduló, kevéssé specifikus elváltozásokat állapítottunk meg, ezekből a kísérleti kezelések hatására vonatkozó következtetést nem lehetett levonni.

Valamennyi csoport egyedeiben megfigyelték izomsávozottság jeleit

A KÓRSZÖVETTANI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYE

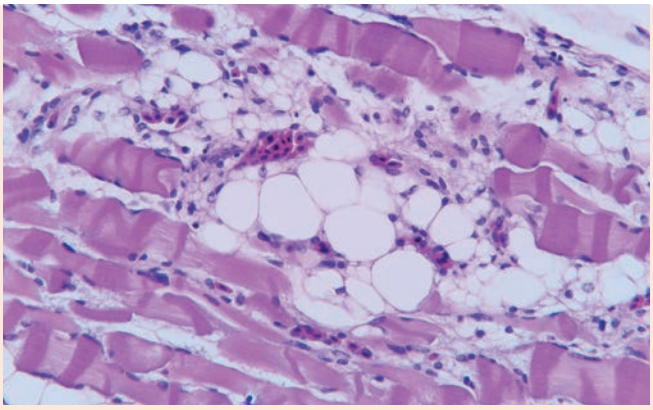
A kórszövettani vizsgálatok degeneratív izomelvátozásokat igazoltak

A vázizmokban, az izomrostokban szegmentalisan a harántcsíkolat eltűnése, az izomrost egynemű festődése (elhalása), vagy feloldódása (myolysis) volt megfigyelhető, amelyeket összefoglalóan degeneratív elváltozásként lehetett értékelni *(1. ábra)*. A károsodott izomsejtek területén reaktív folyamatként gyulladásos sejtek (heterofil granulocyták, makrofágok) jelentek meg. Az izomsejtekben a degeneratív és gyulladásos elváltozások, valamint a myolysises területeken a myoblastok proliferációja alakult ki a regeneráció jeleként, amelyet a metszetekben basofil citoplazmájú orsó alakú sejtek proliferációjaként lehetett megfigyelni *(2. ábra)*. A korábbi károsodás jeleként a regenerálódó izomsejtekben a sejtmagok a citoplazma középső részében is láthatók voltak. (Normális esetben a vázizomsejtekben a sejtmagok a sejtmembrán mellett sorakoznak.) Valamennyi kísérleti csoportban megfigyelhető volt a mell- és a combizomban degeneratív, a gyulladásos és regeneratív elváltozás. Az St csoportban általában nagyobb átlagos pontszámok voltak láthatók, az L és Z csoportokban pedig kisebbek. Az St csoportban emellett a vizsgálat 5. hetében, az izomrostok közötti zsírszövet felszaporodása is kialakult. (A folyamatban az izomban lévő őssejtek zsírszövetté alakulnak.)



1. ÁBRA. *Broilercsirke mellizomzatából készített metszet*
A vázizmokban, az izomrostokban szegmentálisan a harántcsíkolat eltűnése, az izomrost egynemű festődése (elhalása), vagy feloldódása (myolysis) figyelhető meg
H.–E., 100×

FIGURE 1. *Histopathologic slide prepared from the pectoral muscle of a broiler chicken*
The cross striation is faded, the muscle fibres are stained homogeneously indicating necrosis, and fragmentation (myolysis)



2. ÁBRA. *Broilercsirke mellizomzatából készített metszet*
A károsodott izomsejtek területén reaktív folyamatként gyulladásos sejtek (heterofil granulocyták, makrofágok) jelentek meg, az izomrostok közötti zsírszövet felszaporodása is kialakult
H.–E., 200×

FIGURE 2. *Histopathologic slide prepared from the pectoral muscle of a broiler chicken*
At the site of muscle degeneration inflammatory cells (heterophil granulocytes, macrophages), and adipose tissue proliferation can be seen

Szívizom- és szívburokgyulladást is megfigyeltek valamennyi csoportban

A szívizomzatban valamennyi csoportban körülírt gyulladás volt látható. A gyulladás területén változó arányban heterofil granulocyták, lymphocyták, histiocyták, plazmasejtek voltak láthatók. A gyulladás mellett körülírtan a szívizomsejtek degeneratív elváltozásai is kialakultak. Ezeket az izomsejtek egynemű, eosinofil festődés, és a sejtmagok hiánya alapján lehetett felismerni. A szívizom elváltozásai mellett valamennyi csoportban szívburokgyulladást is megfigyeltünk.

A kórszövettani elváltozások összesített pontszámai a *2. táblázat*ban találhatók.

MEGVITATÁS

Az utolsó két hétben minden csoportban a metszetek 20–40%-ára kiterjedő degeneratív és regeneratív elváltozások voltak megfigyelhetők

Az ionoforok lehetséges szerepének vizsgálatára lebonyolított üzemi kísérlet eredményeit áttekintve megállapítható, hogy a nem ionofor készítménnyel kezelt csoportban is előfordultak olyan elváltozások, amelyeket az ionoforokkal kezelt csoportokban is meg lehetett figyelni. Az elváltozások kiterjedtségére jellemző, hogy az utolsó két hétben minden csoportban a metszetek 20–40%-ára kiterjedő degeneratív és regeneratív elváltozások voltak megfigyelhetők. A kórszövettani elváltozások átlagos pontszámai a szívizomzat és a nyaktájéki izomzat esetében közel azonos, 0,1–0,2 pontszám különbséget mutattak. A mellizomzat esetében nagyobb különbséget figyeltünk meg, az ionoforral végig kezelt csoport és a gyógynövénnyel kezelt csoport között 0,6–0,7 pont átlagos különbség volt mind a degeneratív, mind a regeneratív jelenségek esetében, mindkét jelenség a gyógynövénnyel kezelt csoportban volt nagyobb kiterjedésű. A combizomzat esetében a degeneratív elváltozások kiterjedése nem mutatott jelentős különbséget, a legkiterjedtebb elváltozások itt is a gyógynövénnyel kezelt csoportban voltak megfigyelhetőek, a két ionoforral kezelt csoporthoz képest 0,3–0,8 ponttal nagyobb mértékben. A statisztikai elemzéshez használt χ^2-próba a vizsgálatok felében jelzett szignifikáns különbséget, azonban az ilyen esetekben a kontroll (L), gyógynövénnyel kezelt csoportban voltak gyakoribbak az elváltozások, vagy a két ionoforral kezelt csoport átlagos pontszámai között mutatkozott a legnagyobb különbség *(3. táblázat)*.

Ez esetben nem igazolódott az ionofórok szerepe a megfigyelt vázizom-elváltozások oktanában

Az eredmények alapján így az ionoforok szerepe a vázizmok elváltozásainak oktanában egyértelműen nem állapítható meg, ill. kimondható, hogy a szervi elváltozások létrejöttében más tényezők is szerepet játszottak.

A megfigyelt szívizom- és szívburokgyulladás is előidézhet vázizomkárosodást

A patológiai és a kórszövettani leletek alapján a szívizom és a szívburok gyulladásaival oktani tényezőként lehetséges számolni. A gyors növekedésű broilerekben az életkorral a szív relatív tömege jelentősen csökken, akár 43%-kal is a 42. életnapra. A gyors növekedés miatt tömegessé váló vázizmok megfelelő vérellátását a szívizomnak fokozott működése tudja biztosítani. Ennek következményeként a szívizom sérülékenysége is növekszik. Így a gyulladás vagy más ok miatt bekövetkező szívizom-károsodás vérkeringési zavarokhoz, és a szervezet hypoxiájához vezethet. Az ionofor vegyületek a sejtmembránokban pórusképtők, ill. iontranszporterek, így megváltoztatják a sejt ionegyensúlyát. A sejtekben a mitokondriumok membránjai is károsodnak, így a sejtek energiatermelése is sérül, továbbá megnövekszik a sejtekben a kálcium koncentrációja, ami a programozott sejthalál (apoptosis) folyamatának egyik kezdeményezője. Az ionoforok terápiás és toxikus adagja közel van egymáshoz, másrészről a májbeli lebontásuk során az eredeti vegyültből toxikus metabolitok is keletkeznek. Az ionofor coccidiosztatikumok hatásainak elemzésénél szem előtt kell tartanunk, hogy a kezelés célja az állomány jó állategészségügyi állapotának fenntartása, a stabil termelés biztosítása. A kizárólag gyógynövény hatóanyagú szerrel kezelt L csoport elhullása a kísérlet első 5 hetében a többi csoporttal azonos szinten maradt, azonban az utolsó héten meredeken emelkedő tendenciát mutatva az előző heti eredmény kétszeresére nőtt.

A takarmányok antioxidáns-szintjének csökkenése is okozhat izomdegenerációt

A takarmányokban az antioxidánsok szintjének csökkenése szintén okozhat sejtkárosodást a lipidperoxidáció miatt. Baromfiban ennek az egyik megnyilvánulási formája a vázizmok károsodása. A felsorolt tényezők halmozódása kiválthat olyan sejtkárosodást az állatokban, ami szubklinikai vázizom elfajulásként jelentkezhet.

A jelen esetben megállapított szívizom- és a szívburokgyulladások oktanát nem vizsgáltuk. A szívizomgyulladások egy részében heterofil granulocytás infiltráció mutatkozott. Az ilyen jellegű szívizom-, valamint a szívburokgyulladások oktanában rendszerint baktériumok szerepelnek. A szívizomgyulladások másik csoport-

jában lymphocytás, histiocytás, plazmasejtes beszűrődést lehetett megfigyelni. Ilyen jellegű reakciók oktanában rendszerint vírusok mutathatók ki.

A kísérlet során a patológiai vizsgálatra került broilerekben a kórszövettani elváltozások a vizsgálat 3. és 4. hetében halmozódtak, és az állatok testtömege is ebben az időszakban tért el leginkább a referenciaértéktől. Ennek okai pontosan nem voltak meghatározhatók az adatok értékelésekor, mivel a mintaszám kicsi volt a statisztikai értékeléshez, valamint a vizsgálatra küldött állatok sem az állomány átlagát reprezentálták. Az elváltozások a legintenzívebb növekedés időszakában halmozódtak, az elhullás emelkedése is jelezte, hogy a termelési terhelés és a környezeti stressz fokozódik.

A megfigyelt elváltozások a legintenzívebb növekedés időszakában halmozódtak

A csak gyógynövényi hatóanyaggal kezelt csoportban az elváltozások relatív gyakorisága növekvő tendenciát mutatott, az ötödik héten az elhullás is meredeken emelkedett. Jelen vizsgálatban nem volt célunk a gyógynövénykészítmény hatásainak vizsgálata, azért állítottunk be ilyen csoportot, mert az állomány tulajdonosa céljainktól függetlenül is ki akarta próbálni a készítményt, így kézenfekvő lehetőségünk adódott ionoformentes kontrollként használni ezt a csoportot.

Megállapítható, hogy a kísérleti csoportokban talált elváltozások oktana összetett

A vizsgálatok eredményeinek értékelése alapján megállapítható, hogy a kísérleti csoportokban talált elváltozások oktana összetett. A vázizmokban talált elváltozások okainak további vizsgálata indokoltnak látszik, de ez csak kisebb létszámú állaton, laboratóriumi körülmények között indokolt.

IRODALOM

1. Anton, P. – Avendaño, S. et al.: Breast Muscle Myopathies (BMM). Aviagen Meat Quality Working Group, 2019. 7–9. http://en.aviagen.com/tech-center/download/1282/Breast-Muscle-Myopathies-2019-EN.pdf

2. Bafundo, K. W. – da Costa, M. J. et al.: Blood Glucose Concentrations in Nicarbazin-Fed Broiler Chickens. *Avian Dis.*, 2018. 62. 114–116.

3. Baldi, G. – Soglia, F. et al.: Implications of white striping and spaghetti meat abnormalities on meat quality and histological features in broilers. *Animal,* 2018. 12. 164–173.

4. Balnave, D. – Barke, J.: Re-evaluation of the classical dietary arginine:lysine interaction for modern poultry diets: a review. *Worlds Poult. Sci. J.,* 2002. 58. 275–289.

5. Beers, K. W. – Raup, T. J. et al.: Physiological responses of heat-stressed broilers fed nicarbazin. *Poult. Sci.,* 1989. 68. 428–434.

6. Bera, A. K. – Bhattacharya, D. et al.: Evaluation of Economic Losses due to Coccidiosis in Poultry Industry in India. *Agric. Econ. Res. Rev.,* 2010. 23. 91–96.

7. Bianchi, M. – Petracci, M. et al.: The occurrence of deep pectoral myopathy in roaster chickens. *Poult. Sci.,* 2006. 85. 1843–1846.

8. Cheville, N. F.: The Pathology of Vitamin E Deficiency in the Chick. *Pathol. Vet.* 1966. 3. 208–225.

9. Córdova-Noboa, H. A. – Oviedo-Rondón, E. O. et al.: Effect of guanidinoacetic acid supplementation on live performance, meat quality, pectoral myopathies and blood parameters of male broilers fed corn-based diets with or without poultry by-products. *Poult. Sci.*, 2018. 97. 2494–2505.

10. Cuckler, A. C. – Malanga, C. M.: The Effect of Nicarbazin on the Development of Immunity to Avian Coccidia. *J. Parasitol.,* 1956. 42. 593.

11. Cuckler, A. C. – Malanga, C. M. et al.: The Antiparasitic Activity of Nicarbazin. *Poult. Sci.,* 1956. 35. 98–109.

12. Dutton, C. J. – Banks, B. J. et al.: Polyether ionophores. *Nat. Prod. Rep.,* 1995. 12. 165–181.

13. Ferreira, T. Z. – Casagrande, R. A. et al.: An investigation of a reported case of white striping in broilers. *J. Appl. Poult. Res.,* 2014. 23. 748–753.

14. Food and Agriculture Organization of the United Nations: Poultry development review. 2013. http://www.fao.org/3/i3531e/i3531e.pdf

15. Gao, X. – Zheng, Y. et al.: Salinomycin induces primary chicken cardiomyocytes death via mitochondria mediated apoptosis. *Chem. Biol. Interact.,* 2018. 282. 45–54.

16. Hocking, P. M. – Mitchell, M. et al.: Thermoregulatory capacity and muscle membrane integrity are compromised in broilers compared with layers at the same age or body weight. *Br. Poult. Sci.,* 2006. 47. 322–329.

17. Kidd, M. T. – Kerr, B. J. et al.: Dietary interactions between lysine and threonine in broilers. *Poult. Sci.,* 1997. 76. 608–614.

18. Kuttappan, V. A. – Brewer, V. et al.: Estimation of factors associated with the occurrence of white striping in broiler breast fillets. *Poult. Sci.,* 2013. 92. 811–819.

19. Kuttappan, V. A. – Brewer, V. B. et al.: Influence of growth rate on the occurrence of white striping in broiler breast fillets. *Poult. Sci.,* 2012. 91. 2677–2685.

20. Kuttappan, V. A. – Hargis, B. M. et al.: White striping and woody breast myopathies in the modern poultry industry: a review. *Poult. Sci.,* 2016. 95. 2724–2733.

21. Machlin, L. J. – Shalkop, W. T.: Muscular degeneration in chickens fed diets low in vitamin E and sulfur. *J. Nutr.,* 1956. 60. 87–96.

22. McLoughlin, D. K. – Wehr, E. E.: Stages in the Life Cycle of *Eimeria tenella* Affected by Nicarbazin. *Poult. Sci.,* 1960. 39. 534–538.

23. Meloche, K. J. – Fancher, B. I. et al.: Effects of quantitative nutrient allocation on myopathies of the pectoralis major muscles in broiler chickens at 32, 43, and 50 days of age. *Poult. Sci.,* 2018., 97, 1786–1793.

24. Meloche, K. J. – Fancher, B. I. et al.: Effects of reduced dietary energy and amino acid density on pectoralis major myopathies in broiler chickens at 36 and 49 days of age. *Poult. Sci.,* 2018. 97. 1794–1807.

25. Meloche, K. J. – Fancher, B. I. et al.: Effects of reduced digestible lysine density on myopathies of the pectoralis major muscles in broiler chickens at 48 and 62 days of age. *Poult. Sci.,* 2018. 97. 3311–3324.

26. Novilla, M. N.: Ionophores. In: Gupta, R. C. (szerk.), *Veterinary Toxicology* (3rd ed.), Academic Press, 2018. 1073–1092.

27. Palei, H. S. – Sahu, H. K.: Estimating the density of Red Junglefowl Gallus gallus (Galliformes: Phasianidae) in the tropical forest of Similipal Tiger Reserve, eastern India. *J. Threat. Taxa,* 2016. 8. 8495–8498.

28. Peek, H. W. – Landman, W. J. M.: Coccidiosis in poultry: anticoccidial products, vaccines and other prevention strategies. *Vet. Q.,* 2011. 31. 143–161.

29. Petracci, M. – Cavani, C.: Muscle Growth and Poultry Meat Quality Issues. *Nutrients,* 2011. 4. 1–12.

30. Petracci, M. – Mudalal, S.: Occurrence of white striping under commercial conditions and its impact on breast meat quality in broiler chickens. *Poult. Sci.,* 2013. 92. 1670–1675.

31. Piestun, Y. – Harel, M. – Barak, M.: Thermal manipulations in late-term chick embryos have immediate and longer term effects on myoblast proliferation and skeletal muscle hypertrophy. *J. Appl. Physiol.,* 2009. 106. 233–240.

32. Rozenboim, I. – Biran, I. – Uni, Z.: The effect of monochromatic light on broiler growth and development. *Poult. Sci.,* 1999. 78. 135–138.

33. Velleman, S. G. – Coy, C. S.: Effect of the timing of posthatch feed restrictions on broiler breast muscle development and muscle transcriptional regulatory factor gene expression. *Poult. Sci.,* 2014. 93. 1484–1494.

34. Verhoelst, E. – Ketelaere, B. D.: The effect of early prenatal hypercapnia on the vascular network in the chorioallantoic membrane of the chicken embryo. *Biotechnol. Prog.*, 2011. 27. 562–570.

35. Williams, R. B.: A compartmentalised model for the estimation of the cost of coccidiosis to the world's chicken production industry. *Int. J. Parasitol,* 1999. 29. 1209–1229.

36. Zahoor, I. – Mitchell, M. A.: Predicted optimum ambient temperatures for broiler chickens to dissipate metabolic heat do not affect performance or improve breast muscle quality. *Br. Poult. Sci.*, 2016. 57. 134–141.

37. Zampiga, M. – Laghi, L.: Effect of dietary arginine to lysine ratios on productive performance, meat quality, plasma and muscle metabolomics profile in fast-growing broiler chickens. *J. Anim. Sci. Biotechnol.,* 2018. 9. 79.

38. Zuidhof, M. J. – Schneider, B. L.: Growth, efficiency, and yield of commercial broilers from 1957, 1978, and 2005. *Poult. Sci.,* 2014. 93. 2970–2982.

Közlésre érk.: 2019. júl. 11.

Current knowledge on pathogenesis and immunology of rabies

Literature review

A. Marosi

ÁTE Járványtani és Mikrobiológiai Tanszék
H-1143 Budapest, Hungária krt. 23-25.

e-mail: marosi.andras@univet.hu

Új ismeretek a veszettség kórfejlődéséről és immunológiájáról

Irodalmi összefoglaló

Marosi András

VIROLÓGIA

ÖSSZEFOGLALÁS

A veszettség a legnagyobb jelentőségű zoonózisok közé tartozik; évente több tízezer emberi halálesetért felelős. Az elmúlt évtizedben számos új tudományos eredmény jelent meg a betegség kórfejlődésének és immunológiai hátterének molekuláris szintű folyamatairól. Jelen közlemény célja, hogy összefoglalja a legfontosabb aktuális ismereteket a veszettségvírus gazdaszervezetben történő terjedéséről és szaporodásáról, és az immunrendszer szerepéről a fertőzés folyamatában. Ezek az információk segíthetnek a preventív és posztexpozíciós profilaxis hatékonyságának növelésében, és a klinikai tünetekkel járó humán esetekben is használható terápiás protokollok kidolgozásában.

SUMMARY

Rabies virus (RABV) is a neurotropic, zoonotic virus that causes rabies encephalitis. Rabies leads to the death of more than 50,000 individuals worldwide, annually. The pathogenesis of rabies is unique: the virus enters the muscles through bites of rabid animals, which is followed by the invasion of peripheral nerves and axonal spread to the central nervous system (CNS). In later stages of infection, the virus spreads centrifugally to the salivary glands and other peripheral organs. RABV virions attach to different cell membrane receptors (nAChR, NCAM, p75NTR) and enter the host cells via pinocytosis. The ribonucleoprotein complex with the structural RNA-dependent RNA polymerase enzyme is responsible for transcription and replication. The five viral proteins are produced in a concentration gradient and the accumulation of N and M proteins is associated with the switch of the polymerase enzyme from transcription to replication. The assembly of new virions takes place near the budding sites, where the glycoproteins are integrated in the cell membrane. While attenuated strains trigger the activation of various innate and adaptive immune responses, wild-type RABV successfully evades the host immunity. The production and effect of interferons are inhibited at multiple key steps; the modified function of dendritic cells favours viral spreading to the CNS; certain pro-inflammatory pathways are down-regulated (which interferes with lymphocyte chemotaxis and blood-brain barrier permeability); apoptosis of infected neurons is prevented, but apoptosis of immune effector cells is induced. Main factors in survival of rabies encephalitis include the rapid induction of the innate immune system at the periphery; the increase in blood-brain barrier permeability; the induction of a strong T-helper 1-biased immune response in the CNS followed by a sufficient production of virus neutralizing antibodies by invading B cells; and the optimal regulation of the delicate balance between pro- and anti-inflammatory cascades in the brain.

A veszettség az ókor óta ismert zoonotikus, agy- és gerincvelőgyulladást okozó betegség, amelynek letalitása közel 100% a legtöbb emlős fajban, köztük az emberben is. Évente közel 60 ezer veszettség okozta emberi halálozást jelentenek be, főként ázsiai és afrikai fejlődő országokban, de az esetek valós száma elérheti az évi 159 ezret is (89). A humán esetek több mint 99%-ában a fertőződés kutyaharapás miatt történik (26).

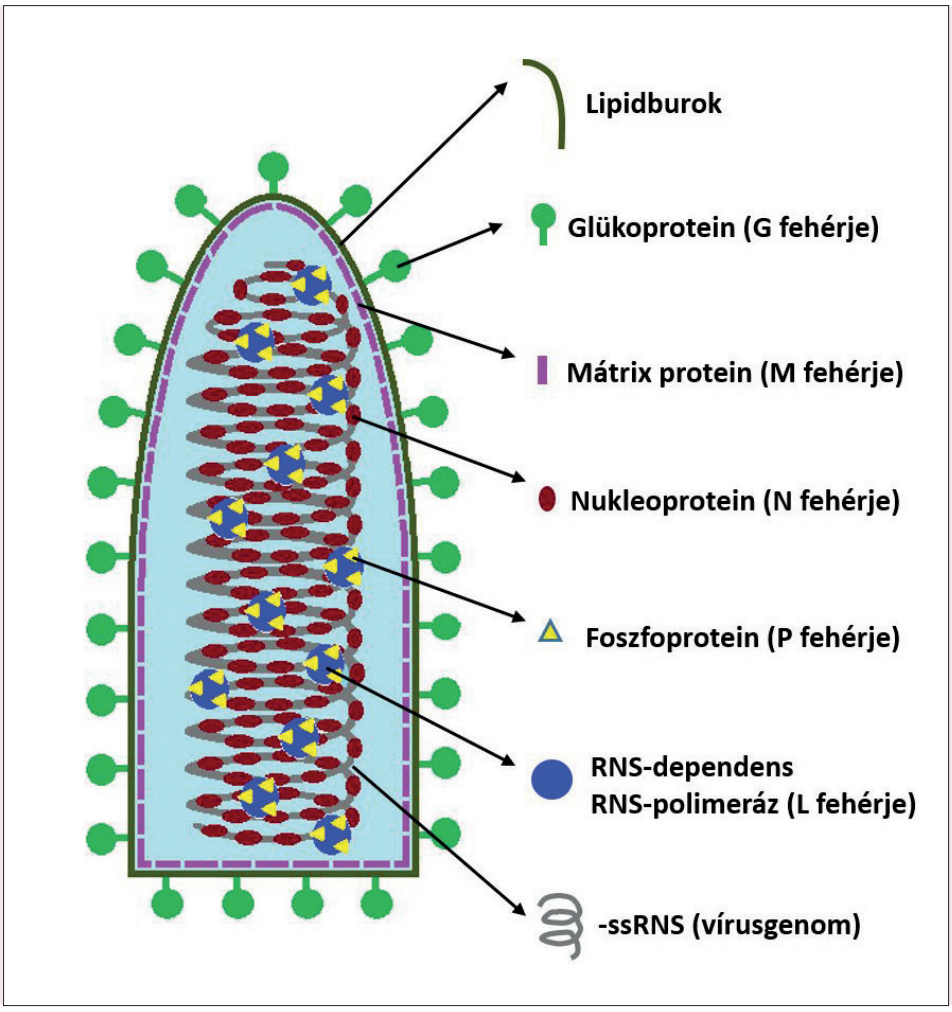
A veszettség az ókor óta ismert zoonotikus, közel 100%-os letalitású betegség

A betegséget a Lyssavirus nemzetségbe tartozó neurotropikus vírusok okozzák

A betegséget a *Lyssavirus* nemzetségbe tartozó (*Mononegavirales* rend, *Rhabdoviridae* család) neurotropikus vírusok okozzák, amelyek közül állat- és közegészségügyi szempontból a legnagyobb jelentőségű genotípus a klasszikus veszettségvírus (*Rabies lyssavirus*, RABV). A többi lyssavírust túlnyomórészt denevérekben mutatták ki; ezeknél nem ritka a tünetmentes fertőzés (27). Az EBLV-1 (Eutropean bat lyssavirus-1) faj hazánkban is előfordul (27, 70).

Genomja nem szegmentált, negatív irányú egyszálú RNS

A lövedék alakú virionok genomja nem szegmentált, negatív irányú egyszálú RNS, amely a szorosan hozzákapcsolódó fehérjével, a nukleoproteinnel (N) helikális ribonukleoprotein (RNP) komplexet (nukleokapszid) alkot. Az RNP-be beágyazva megtalálható két másik szerkezeti fehérje, a foszfoprotein (P) és az RNS-dependens RNS-polimeráz (L; large protein). A virionot gazdasejt eredetű lipidburok veszi körbe, amelybe transzmembrán fehérjeként glükoprotein (G) peplomerek ágyazódnak be. Ezek külső doménje kb. 400 tüskeszerű kitüremkedést képez a burkon. A nukleokapszidot és a burkot a mátrixfehérjék (M) rétege kapcsolja össze *(1. ábra)*.



1. ÁBRA. *A veszettségvírus virionjainak felépítése és fehérjéi*

FIGURE 1. *The structure and proteins of rabies virus virions*

A vírus nem okoz viraemiát, a perifériás idegekből retrográd axonális transzporttal jut a központi idegrendszerbe

A veszettség kórfejlődése eltér a legtöbb fertőző betegségétől. Főbb lépései régóta ismertek: 1) a fertőzésért a veszett állatok harapása, karmolása során az izmokba, sérült bőr- vagy nyálkahártyafelületre jutó nyálban jelen lévő vírusok felelősek. 2) A vírus nem okoz viraemiát; lassú kezdeti replikációt követően bejut a perifériás idegekbe, ahonnan retrográd axonális transzporttal a központi idegrendszer (KIR) felé halad. 3) A gerincvelőben, majd az agyban gyors vírusszaporodás történik, ami gyulladásos folyamatokhoz és az idegsejtek működési zavarához vezet, így (fajonként eltérő) jellegzetes klinikai tünetek alakulnak ki. 4) A KIR fertőződése után megindul a centrifugális terjedés, aminek során a vírus az idegek mentén a perifériára jut, elérve a vírusürítésért felelős nyálmirigyeket is. 5) A fertőzés nem eredményez hatékony immunválaszt, mert a tömeges replikáció idején a vírus a KIR-ben tartózkodik, a vér–agy gát által védetten.

Az elmúlt két évtizedben jelentősen nőtt a tudományos érdeklődés a veszettségvírus iránt: fontos részletekre sikerült fényt deríteni a vírusfertőzés molekuláris szintű folyamatairól, a virulenciát alapvetően meghatározó tulajdonságokról, és az immunrendszer sokrétű, gyakran ellentmondásos szerepéről a veszettség kórfolyamatában. Egyre világosabban látszik, hogy a vírus szinte akadálytalan agyi replikációjának és későbbi ürítésének sikerét nem magyarázza meg önmagában az, hogy az idegrendszerben rejtőzik. Mind a fertőzött sejtekben megjelenő virális RNS-ek, mind a virionok felületi glükoproteinjei immunogén hatásúak, amelyek képesek erősen aktiválni a veleszületett és adaptív immunrendszert (42). A veszettségvírus azonban – feltehetőleg az eredeti gazdáival, a denevérekkel történt hosszú koevolúció révén (89) – olyan speciális, immunmodulációs és immunelkerülő képességekre tett szert, amelyek által a fertőzés megeredhet, és a KIR-ben szétterjedve halálos megbetegedést okozhat.

A vírus számára előnyös, ha a gazdaszervezetbe jutás helyén a veleszületett immunrendszer azonnali reakcióját kivédi. Ez a gyors, összehangolt védekező mechanizmus attenuált törzseknél lassíthatja vagy meggátolhatja a RABV bejutását a perifériás idegekbe (42). Ma már ismert, hogy a KIR-ben a veleszületett immunitás mellett a humorális és celluláris immunválasz szerepe is jelentős, mivel a lypmhocyták – kemotaktikus ingerek hatására – átléphetnek a vér–agy gáton, és eliminálhatják a neuroinvazív patogéneket (2, 84, 90). A vírusnak tehát képesnek kell lennie semlegesíteni az agyvelőbe áramló B-, és T-sejtek effektor működését. Az agyvelőt érintő gyulladásos és apoptotikus folyamatok kontrollálása hasonlóan fontos: ez biztosítja, hogy a vírusfertőzött sejtek legalább a centrifugális terjedéshez (és a vírus továbbadásához) szükséges ideig működőképesek maradjanak (5).

A KÓRFEJLŐDÉS MOLEKULÁRIS FOLYAMATAI

A fertőződés általános módja a vírustartalmú nyál bejutása a bőr alá

A veszettség vírusával való fertőződés általános módja a vírustartalmú nyál bejutása a bőr alá. Ez nem csak az izmokba terjedő mély harapások, karmolások során valósulhat meg; elég egy jelentéktelennek látszó, karcolás szintű bőrsérülés is. Ez utóbbi jellemzi sokszor a denevérek közvetítette fertőzést (66). Emberi megbetegedések történtek még szervtranszplantációk által (60, 97) és aeroszol közvetítésével is barlangokban, valamint a vírussal dolgozó laboratóriumi munkásoknál (18, 40), de ezek előfordulása rendkívül ritka.

A bejutás után lassú replikáció kezdődik az izomsejtekben, amelynek során a képződő virionok a motoros véglemezeknél (neuromuscular junction, NMJ) dúsulnak fel, majd a preszinaptikus membránon át az idegvégződésekbe jutnak (26). Az izomsejtek membránján a nikotinos acetilkolin-receptorok (nAChR) kötik meg a RABV glükoproteinjét, míg a preszinaptikus membránon az NCAM (neuronal cell adhaesion molecule) és esetleg a p75NTR (p75 neurotropin receptor) receptorok felelősek az adszorpcióért (50, 100, 102). A megfelelő receptorhoz

való kötődés után a vírus pinocitózissal, chlatrin-burkos vezikulába zárva jut be a gazdasejtekbe (80). Egyes eredmények szerint a kezdeti, helyi vírusszaporodás elengedhetetlen a RABV neuroinvazív jellegének érvényesüléséhez (111), azonban úgy tűnik, hogy kellően nagy vírusmennyiség esetén a lassú helyi szaporodás ki is maradhat, mert elegendő vírus jut be a NMJ-k területére, a preszinaptikus membránhoz (39, 50). Kimutatták, hogy a motoros véglemezek mellett a területet ellátó érzőidegek is felvehetik a vírust (104), sőt az expozíció helyén jelen lévő dendritikus sejtek is fertőződhetnek, amelyek a kórokozót a perifériás idegrendszer felé közvetítik (93).

Miután a RABV bekerül a perifériás idegekbe, az axonban a gerincvelő felé halad. A vírus szállítását főként a mikrotubulusokhoz kapcsolódó dynein motorfehérjék végzik (45). Az axonális transzport egy fontos alternatív útját a p75NTR biztosítja, amely a RABV sejtfelszíni receptoraként is működhet (ld. korábban). Ennek a receptorfehérjének az eredeti ligandja az NGF (nerve growth factor), amit megkötve az idegsejt sejttestje felé szállít. Mivel a p75NTR a RABV G proteinjét is erősen köti, így a vírus kihasználja ezt a transzportfolyamatot, amely gyorsabb szállítást tesz lehetővé számára, mint a p75NTR-től független út (28). Abban az esetben, amikor a vírust az érző idegvégződések veszik fel, anterográd transzportfolyamat biztosítja a KIR-be jutást: ezt molekuláris mikroszkópos képalkotás segítségével bizonyították veszettségfertőzés esetében (7, 114). Ilyenkor a RABV a gerincvelői dúcokba jut, és ott szaporodik, mielőtt továbbterjed a gerinc- és az agyvelőbe (104).

Az idegsejt sejttestjébe érve a vírus kiszabadul a citoplazmába, ahol a replikáció zajlik

Az idegsejt sejttestjébe érve a vírust tartalmazó endoszóma membránja – pH-függő folyamat során – fuzionál a vírus lipidburkával (86), így az RNP-komplex kiszabadul a citoplazmába, ahol a vírusreplikáció zajlik. A vírusfehérjék transzkripcióját és a nukleinsav-replikációt az RNS-dependens RNS-polimeráz (RdRp) enzimkomplex végzi, ami az aktív centrumot képező L fehérje mellett kofaktorként 3 P fehérjét is tartalmaz (26). Az RdRp-komplex a 3' végen kezdi az átírást az itt található nem kódoló szabályozó szakasszal, a leader szekvenciával, aminek az eredménye a rövid leader RNS (leRNS) (116). A genomban ezt követően N, P, M, G, L sorrendben következnek a fehérjék kódjai az 5' vég felé haladva, közöttük rövid intergénikus szakaszokkal. Az RdRp 3'→5' irányba haladva az egyes génekről szubgenomiális, monocisztonos mRNS-eket ír át, és ellátja őket 5' metilált sapkával és 3' poliadenilát farokkal, a sejt saját mRNS-eihez hasonlóan. Az enzim bármely fehérje kódja után leválhat a genomról, hogy újrakezdje a másolást a 3' végen, ezáltal a különböző mRNS-ek (és az általuk kódolt fehérjék) koncentráció-gradiens szerint képződnek (legnagyobb mennyiségben az N, legkisebb mennyiségben az L) (85). A transzláció a citoplazma szabad riboszómáin történik, kivéve a G fehérjét, amely a durvafelszínű endoplazmatikus retikulum riboszómáin szintetizálódik, majd a Golgi-készülékben glikoziláción esik át, homotrimereket képez, végül szekretoros vezikulában a sejtmembránra kerül (92). Az RdRp-nek kináz aktivitása is van: a képződő P fehérjéket foszforilálja.

Idővel az RdRp funkciót vált és transzkriptáz helyett replikázként működik tovább. Ezért az „átkapcsolásért" az M (25) és N fehérjék felhalmozódása felelős, utóbbiaknak a leRNS-hez viszonyított aránya kulcsfontosságúnak tűnik folyamatban (116). A replikáció során az RdRp teljes hosszúságú komplementer szálat épít a genomiális RNS-hez, és később az így képződött pozitív szálak is templátként szolgálnak az utódvirionokba beépülő negatív irányú RNS-ek szintéziséhez. A képződött vírusgenom-kópiákat a nagy mennyiségben szintetizálódott nukleoprotein veszi körbe, és a szintén beépülő P és L fehérjékkel létrehozzák az új RNP komplexeket. A virionok összeépülését és a bimbózás (sejtből való kiszabadulás) folyamatát a mátrixprotein (M) irányítja (24). Az M fehérje a vírusreplikáció helyéül szolgáló, citoplazmikus zárványokban (Negri-testek) oligomerizálódik, ezután pedig a sejtmembránhoz vándorol (81). Ez jelöli ki a bimbózás helyét,

ahol a glükoproteinek a membránba integrálódnak. Az elkészült nukleokapszidok a bimbózás helyére szállítódnak, kitüremkedést képeznek a sejtmembránon, amely végül lefűződik, létrehozva az új RABV-virionok burkát. A bimbózás helye sejttípus-függő: izomsejteknél és idegsejteknél elsősorban a NMJ-k vagy szinapszisok posztszinaptikus membránjánál zajlik, míg a nyálmirigyeknél a mirigyhámsejtek apikális membránjánál (így a vírus az acinus lumenébe ürül) (19).

Ezt követően az idegek mentén eljut a nyálmirigyekbe

Az agyvelőben gyors vírusreplikáció zajlik, amelynek során a RABV a legtöbb agyterületet eléri. Ezt követően megindul a centrifugális terjedés: az idegek mentén a vírus eljut a nyálmirigyekbe, a szaruhártyába, egyes bőrterületekre (pl. a tarkó bőréből a vírusantigének kimutathatók) és idővel egyes parenchymás szervekbe is. A leszálló fertőzés gyulladást okoz a gerincvelői dúcokban, így az ott átkapcsolódó érzőidegek ellátási területén viszketésben, paraesthesiában megnyilvánuló funkciózavar alakul ki. Gyakran ezek az első klinikai tünetek, amik az emberi veszettségnél megjelennek (26).

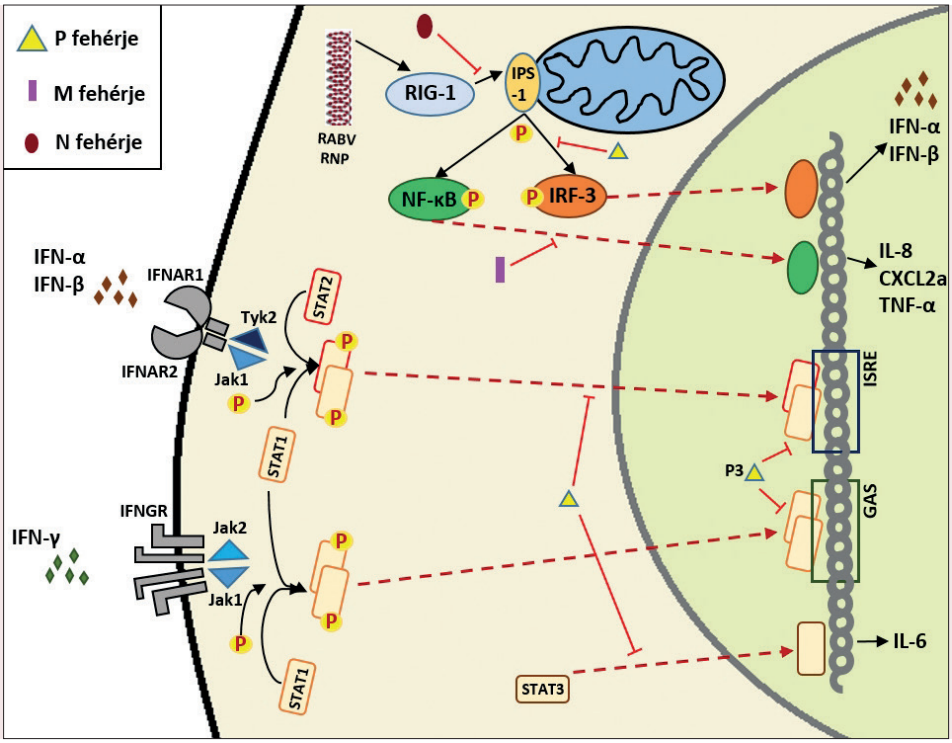
A VESZETTSÉGVÍRUS SIKERÉNEK KULCSA: AZ IMMUNRENDSZER KIJÁTSZÁSA

A közelmúlt kutatásai rávilágítottak, hogy az immunrendszer sikertelenségét a veszettséggel szemben elsősorban a vírus különleges, immunelkerülő képességei okozzák. Ezek a veleszületett és adaptív immunválasz kulcsfontosságú pontjain avatkoznak be a vírusellenes védekezés folyamatába, gátolva vagy eltérítve azokat (42). Szinte mindegyik vírusfehérje részt vesz egyes immunfolyamatok kijátszásában, tehát a RABV fehérjéinek a vírusszaporodásban játszott szerepük mellett többféle szabályozó szerepe is van.

A vírusok elleni nem-specifikus védekezés legfontosabb szereplői az interferonok (IFN). Az I-es típusú IFN-ok (IFN-α, -β) vírusfertőzött sejtekben termelődnek, és a környező sejtekben az IFN-stimulált gének (ISG) átírását serkentik. Az így képződő fehérjék számos jelátviteli kaszkádot aktiválva változatos vírusellenes választ váltanak ki, ami a sejtekben citokintermelésben, a vírusreplikáció egyes szakaszainak gátlásában, az autophagia serkentésében vagy az apoptózis kiváltásában nyilvánul meg. Az IFN-γ, vagy immun-interferon az aktivált T-sejtekben és NK- (természetes ölő-) sejtekben termelődik, és a T-helper (Th)1 típusú immunválaszt serkenti, miközben a Th2-utat gátolja.

A RABV több ponton is gátolja az I-es típusú IFN-ek termelődését és hatásait

A RABV több ponton is gátolja az I-es típusú IFN-ek termelődését és hatásait *(2. ábra)*. A fertőzött sejtben a vírusreplikáció során szabaddá vált virális RNS-t a RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1 protein) intracellularis receptor érzékeli, ami így aktiválódik, és kölcsönhatásba lép a mitokondriális IPS-1-el (IFN-β promoter stimulator-1, vagy MAVS: mitochondrial antiviral signalling protein). Az IPS-1 az NF-κB-t (nuclear factor kappa B) és az IRF-3-at (type-I interferon regulatory factor 3) foszforilálja, ezáltal azok a sejtmagba kerülnek át. A sejtmagban az NF-κB többféle gyulladásos citokin, míg az IRF-3 I-es típusú IFN-ok szintézisét indítja el (22, 43). A RABV N fehérjéje gátolja a RIG-I aktivációját, ami már az első ponton hátráltatja a folyamatot (62, 63). A P fehérje az IRF-3 foszforilációját akadályozza, így az I-es típusú IFN-gének átírása és az IFN-ok termelődése zavart szenved (10). Az M fehérje az NF-κB által irányított kaszkádfolyamatba avatkozik be: az NF-κB fehérjecsalád egy újabban felfedezett komponenséhez, a p43-hoz (RelAp43) kötődik (57). Ennek feladata a fő alegység, a p50 és a transzkripciós faktorként működő p65 által alkotott heterodimer stabilizálása, amely ezáltal bejut a sejtmagba, és olyan citokinek átírását serkenti, mint az IL-8, a CXCL2a, TNF-α, vagy az IFN-β (8). A p43-M komplexek kialakulása miatt kevesebb p65-p50 heterodimer jut a magba, így az említett citokinek termelődése lényegesen csökken.



2. ÁBRA. *A veszettségvírus különböző fehérjéinek hatása az interferonok termelődésére és az interferon-vezérelt jelátvitelre*
Fekete nyíl: folyamat iránya; piros „talpas" vonal: vírusfehérjék gátló hatása; bordó szaggatott nyíl: transzlokáció a citoplazmából a sejtmagba

FIGURE 2. *The effect of different proteins of rabies virus on the production and signal transduction of interferons*
Black arrow: step of the process; red "T"-ended line: inhibitory function of viral proteins; dark red pointed arrow: translocation from cytoplasm to nucleus

Az I-es típusú IFN-ok a szomszédos sejtek IFN-α, és -β -receptoraihoz (IFNAR) kötődnek. A ligand kapcsolódása miatt a receptor dimerizálódik, így a hozzá kötődő tirozin-kinázok (Jak1 és Tyk2 – janus kinase 1 és tyrosine kinase 2) egymás közelébe kerülnek, és a receptort foszforilálják. Ennek következtében a STAT-1 és -2 (signal transducer and activator of transcription) fehérjék a receptorhoz vándorolnak, foszforilálódva heterodimereket képeznek, és az IRF-9-el komplexet alkotnak (16, 105). A komplexek a sejtmagba jutva egy speciális promoter szakaszhoz kapcsolódnak (ISRE – interferon-stimulated response elements), elindítva az ISG-k transzkripcióját. Az IFN-γ jelátvitele hasonlóképpen megy végbe, azonban a sejtfelszíni receptorához (IFNGR) a Jak1 és Jak2 kinázok kapcsolódnak, így a további folyamat során STAT1 homodimerek képződnek, ezek transzlokálódnak a sejtmagba, és kapcsolódnak az IFN-γ célgénjeihez (GAS) (105).

A veszettségvírus P fehérjéje a STAT1/STAT2 sejtmagba való átkerülését gátolja, tehát ha termelődik is I-es típusú IFN a korábban említett gátló tényezők ellenére, az nehezebben tudja a hatását kifejteni, mivel kevesebb IFN-stimulált fehérje szintetizálódik (11). A P fehérjének – kisebb mennyiségben – 4 rövidebb, „csonkolt" változata is termelődik a fertőzött sejtekben (P2-P5), mivel a kódoló génben több alternatív startkodon is jelen van (15). Az egyik ilyen forma, a P3 az N-terminálisnál található transzport-szignál miatt a sejtmagba vándorol (76), és ott gátolja a különböző STAT-dimerek kapcsolódását a célgénekhez (ISRE és GAS). Ez gátolja mind az I-es, mind a II-es típusú IFN-ok által kiváltott génexpressziót (105). A P fehérje a STAT3-hoz is kapcsolódik, megakadályozva annak sejtmagban történő felhalmozódását és az IL-6 citokincsalád tagjainak transzkripcióját (56).

A leírtak alapján jól látható, hogy a foszfoprotein (P) kiemelt jelentőségű a RABV virulenciájában, mivel négy különböző módon is gátolja a veleszületett immunrendszer vírusellenes folyamatait. Több kísérlet bizonyította, hogy a P kifejeződésének mértéke arányos a virulenciával: különböző attenuált törzsek foszfoproteinjét vad típusú törzsekbe klónozva az *in vitro* és *in vivo* virulencia is erősen lecsökkent (37, 75, 94, 110). Az antigenitásért felelős glükoproteinnél ellentétes a helyzet: a halálos fertőzést okozó vírusok viszonylag kisebb meny-

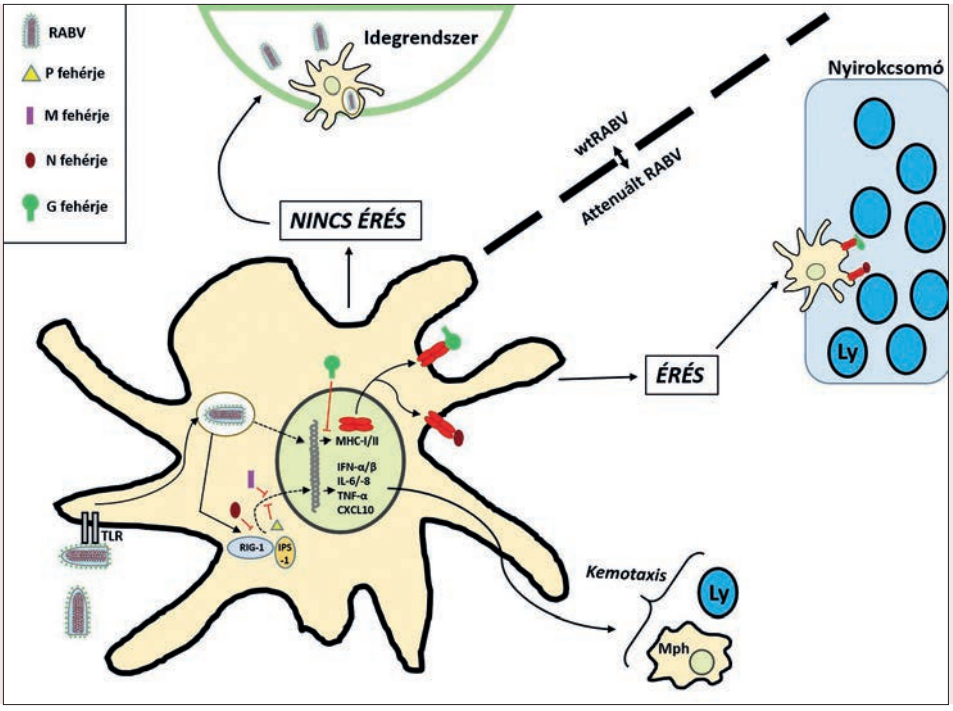
nyiségű G-t tartalmaznak, mint egyes apatogén törzsek (108). Egy olyan rekombináns vírustörzs, amely genomjában 2 példányban hordozza a G génjét, jelentősen attenuálódott, mivel erősebben aktiválta a veleszületett immunrendszert, kiterjedt apoptózist okozott a fertőzött neuronok között, és erőteljesebben nyitotta meg a vér-agy gátat (21, 115).

A vírusfertőzés elleni gyors immunreakció elindításában fontos feladata van a dendritikus sejteknek

A vírusfertőzés elleni gyors immunreakció elindításában fontos feladata van a dendritikus sejteknek (DS). Ezek az antigénprezentáló sejtek már a fertőzés legkorábbi fázisában, a periférián találkoznak a bejutó vírussal, toll like receptoraik (TLR) segítségével idegenként azonosítják és bekebelezik. A sejtbe jutott vírus molekuláris mintázatát – RABV esetében elsősorban a leRNS-t (113) – a citoplazmában a RIG-1 érzékeli (33), és IPS-1-függő úton I-es típusú IFN-ok és egyéb citokinek termelődése indul meg (ld. korábban), ami további immunsejteket, például macrophagokat vonz a területre. Az idegen mintázatok felismerése váltja ki a DS érését: a bekebelezett vírus jellemző motívumait a sejt az MHC (major histocompatibility complex) fehérjéken expresszálja, és a regionális nyirokcsomókba vándorolva bemutatja a naiv T- és B-lymphocytáknak, aktiválva azokat (93).

A DS-ek ideális működése csak attenuált RABV-fertőzésnél figyelhető meg (53, 113). Ez esetben a fent leírt módon gyorsan és erőteljesen aktiválják mind a veleszületett, mind az adaptív immunrendszert, csökkentve annak esélyét, hogy a vírus bejusson a perifériás idegekbe (főleg kisebb vírusdózis esetén). A virulens törzsek azonban megzavarják a folyamatot *(3. ábra)*. A RIG-1, IPS-1-függő kaszkádot az N, P és M fehérje a már részletezett módon gátolja, kiiktatva a citokin- és IFN-termelést. A DS-ek érése is elmarad, ezért elsősorban a glükoprotein külső doménje a felelős (35). A virulens RABV virionjai a DS-ek fagoszómáiban sokáig érintetlenek maradnak, eközben az MHC-I és -II molekulák termelődése lényegesen csökken. A hiányzó MHC-expresszió a sejt antigénprezentáló működését ellehetetleníti, miközben az érés elmaradása ahhoz vezet, hogy a sejt nem indul meg a nyirokcsomókba, sőt, passzívan eljuttathatja a vírust a perifériás idegrendszerbe (93). Így virulens RABV-fertőzés esetén a DS-ek nemhogy nem serkentik az immunválaszt, de még elő is segítik a vírus terjedését.

Virulens RABV-fertőzés esetén a dendritikus sejtek működése gátolt



3. ÁBRA. *A dendritikus sejtek szerepe attenuált és vad-típusú (wtRABV) veszettségvírus-fertőzést követően, a perifériánál*

FIGURE 3. *Role of dendritic cells at the inoculation site after attenuated or wild-type rabies virus infection*

Ha a vírus eljutott a KIR-be, további folyamatok kerülnek előtérbe. Amellett, hogy az IFN-termelés gátlása az idegrendszerben is fontos szerepet játszik, a RABV a veleszületett immunrendszer egyéb folyamatait is megzavarja. A neuroinvazív patogének megjelenésére az agyvelőben több sejttípus is gyulladáskeltő kemokin-termeléssel reagál: microgliák, astrocyták és rezidens T-sejtek többek között CCL-2, -4, -5, -7, -21, és CXCL-1, -2, -10 molekulákat bocsátanak ki (74, 108). Ez kemotaktikus ingerként szolgál a perifériás immunsejtek (főként T-, B- és NK-sejtek) számára, amelyek a vér-agy gáton átlépve a KIR-be jutnak, hogy felszámolják a fertőzést. Attenuált RABV-törzseknél a folyamat jól működik, de vad típusú vírusok esetében a kemokin-gének indukciója elmarad, később jelenik meg, vagy sokkal kisebb mértékű (108).

A veszettségvírus befolyásolja az apoptotikus és gyulladásos folyamatokat az idegrendszerben

A veszettségvírusnak a zavartalan szaporodás és a továbbterjedés szempontjából kulcskérdés, hogy befolyásolja az apoptotikus és gyulladásos folyamatokat az idegrendszerben, valamint a lehető legtovább fenntartsa vér-agy gát integritását (26). Mindez azért is lényeges a vírusnak, hogy legalább a centrifugális terjedéshez elegendő ideig megőrizze a neurális struktúrák életképességét.

A KIR-ben az immunrendszer védekező reakcióinak lényeges eleme a károsodott idegsejtek apoptózisa. Vírusfertőzés esetén az érintett neuronok között fellépő kiterjedt programozott sejthalál korlátozza a fertőzést; megelőzi, hogy a vírus az agyvelőben nagy területen szétterjedjen (42). Ebből a szempontból is markáns különbségek mutatkoznak az attenuált és virulens RABV-törzsek között: attenuált törzsek fertőzésénél az idegsejtek között nagy mértékű apoptózist tapasztaltak (82, 91), míg a vad típusú, halálos fertőzéshez vezető vírusok kifejezetten gátolják az idegsejtek apoptózisát. Ezt egerek kísérletes fertőzésével, valamint kutya- és emberi esetekből származó agyvelőminták vizsgálatával is igazolták (23, 38, 98). Veszettségnél tehát az idegsejtek apoptózisának mértéke fordítottan arányos a virulenciával, és az ezt vizsgáló kutatások rávilágítottak, hogy a jelenségért a G fehérje felelős, méghozzá többféle hatásmechanizmussal. A vírusfertőzött idegsejtek membránján kifejeződő G mennyisége és eloszlása nagyban eltér a különböző RABV-k esetében, és ezzel korrelál az apoptotikus neuronok aránya: vad típusú vírusoknál csökkent, míg attenuáltaknál fokozott apoptózis tapasztalható (82). Az idegrendszer homeosztázisában fontos a pro- és anti-apoptotikus hatások megfelelő szabályozása, ebben vesz részt a MAST2 (micrutubule-associated serine/threonine protein kinase) és PTEN (phosphatase and tensin homologue) fehérjék komplexe. Ez a komplex képes megszüntetni a neurotrophin-függő apoptózisgátlást az idegsejtekben. A patogén RABV G fehérjéje a MAST2-höz kötődik, így az nem tud komplexet képezni a PTEN-el, és ezáltal a neuronok nem szabadulnak fel az apoptózisgátlás alól. A G kisebb módosulása azonban attenuáló hatású: a glükoprotein egy másik intracelluláris szabályozó fehérjéhez, a PTPN4-hez (tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 4) kötődik, ami serkenti az apoptózist (12, 83).

A vad típusú, halálos fertőzéshez vezető vírusok kifejezetten gátolják az idegsejtek apoptózisát

Érdekes módon egyes virulens, fixált laboratóriumi törzsekkel (pl. CVS – Challenge Virus Standard) fertőzött egerekben és *in vitro* neuronokban TUNEL-festéssel sikerült számottevő mennyiségű apoptotikus idegsejtet kimutatni (98, 109, 112). Erre magyarázatul szolgálhat, hogy CVS-fertőzésnél jóval több glükoprotein fejeződik ki, mint vad típusú törzseknél (112).

Amellett, hogy az idegsejtek apoptózisa korlátozott természetes veszettségfertőzésnél, az idegrendszer egyéb kórszövettani elváltozásai is viszonylag enyhék. Felmerül a kérdés, hogy ez esetben mi az oka a rendkívül súlyos klinikai tüneteknek. A következő okokat találták az idegrendszeri működési zavarok hátterében: 1) az idegsejtek citoszkeletonjának károsodása, és ezzel összefüggésben a szinapszisok rendellenes működése (54). 2) P fehérje okozta mitokondriális túlműködés, ami reaktív oxigénszármazékok (ROS) felhalmozódásához (oxidatív stressz) és axonális duzzanathoz vezet (41). 3) a perifériás idegrostok és velős-

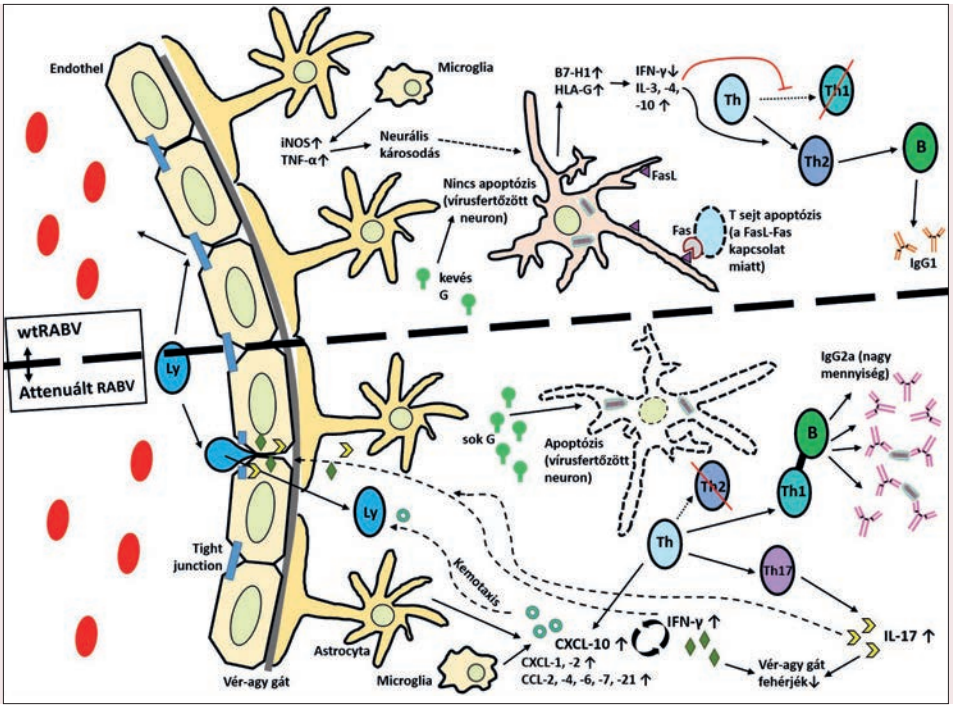
hüvelyek károsodása (axonopathia és myelinopathia), ami főleg a paralitikus veszettségnél fellépő bénulásokat magyarázza meg (69).

A neuronok apoptózisának gátlása mellett a RABV más módon is befolyásolja az apoptotikus folyamatokat az immunrendszer védőfolyamatainak kiiktatása érdekében. A vírusnak egy további fontos immunelkerülő képessége, hogy többféle, a KIR-be beáramló immunsejt apoptózisát okozza, így a sejtes immunitást biztosító effektor T-lymphocyták elpusztulnak, mielőtt felvehetnék a harcot a fertőzéssel (23, 49). A TNF-géncsaládba tartozó Fas-ligandot (FasL) sokféle neuron expresszálja, és ez a ligand a $CD3^+$ (helper és citotoxikus) T-sejteken megtalálható receptorhoz (Fas) kapcsolódik. Ha a FasL-Fas kapcsolat létrejött, a T-sejt apoptózisa bekövetkezik. Ez a folyamat a KIR homeosztázisának fenntartására szolgál; szabályozza a bejutó immunsejtek mennyiségét. A virulens RABV törzsek a FasL erőteljes up-regulációját okozzák (a fertőzött idegsejtekben a FasL mRNS mennyisége megnő), és ezzel kiiktatják a vér-agy gáton átjutó Th- és Tc-sejtek túlnyomó részét. Attenuált törzsnél ez a hatás kisebb mértékű, és FasL-knockout (gld) egerekben a túlélési arány még virulens RABV-vel fertőzve is jelentősen nagyobb (4).

A veszettségvírus a FasL-rendszer révén kiiktatja a vér-agy gáton átjutó Th- és Tc-sejtek túlnyomó részét

A FasL expressziójának fokozásához hasonlóan a vírus más immunszupresszív hatású mediátorok (B7-H1 és HLA-G) szintézisét is serkenti az agyban, amelyek normál körülmények között a túlzott mértékű gyulladástól kímélik meg az idegrendszert (13). Túltermelődésük azonban gátolja a hatékony immunválasz kialakulását a RABV-hez hasonló neuroinvazív patogénekkel szemben. A B7-H1 fehérje az immunglobulin szupercsaládba tartozik; a T-sejtek működését gátolja, emellett csökkenti egyes gyulladásos mediátorok, mint pl. a TNF-α és a nitrogén-oxidok termelődését biztosító iNOS (inducible nitric oxid synthase) expresszióját (47, 77). A HLA-G egy nem-specifikus MHC-I családba tartozó fehérje, ami az IL-3, -4 és -10 up-regulációja, valamint az IFN-γ down-regulációja által az immunválaszt a Th2 út irányába tereli (13). Egyértelmű bizonyítékok vannak rá, hogy a Th2 út aktivitása a KIR-ben jóval kevésbé hatásos veszettség esetén, mint a Th1 differenciálódási irány. Előbbi megakadályozhatja ugyan a vírus bejutását a perifériáról az idegrendszerbe, azonban ha már kialakult az agyi fertőzés, azt nem képes megállítani (51).

Azokat folyamatokat, amelyekkel a veszettségvírus az immunrendszer működését befolyásolja az agyvelőben, a *4. ábra* foglalja össze.



4. ÁBRA. *Az agyi immunfolyamatok összehasonlítása attenuált és vad-típusú (wtRABV) veszettségvírus-fertőzést követően: vér-agy gát átjárhatóság; gyulladásos folyamatok; apoptózis; ellenanyag-termelés*

FIGURE 4. *Comparison of immune responses in the brain to infection with attenuated or wild-type rabies virus: blood-brain barrier permeability; inflammatory processes; apoptosis; antibody production*

A TÚLÉLÉST MEGHATÁROZÓ IMMUNOLÓGIAI FOLYAMATOK

A veszettség immunológiai hátterének megértése reményt adhat, hogy idővel sikerüljön megfelelő célpontokat találni a klinikai tünetekben megnyilvánuló emberi megbetegségek terápiájához, vagy a posztexpozíciós profilaxis (PEP) sikerességének fokozásához. A RABV elleni immunválaszt vizsgáló kutatások elsősorban az attenuált és vad-típusú vírusok által kiváltott immunfolyamatok összehasonlításán alapulnak. A különbségek tanulmányozása segít azonosítani a túléléshez köthető faktorokat. A közelmúltban megjelent közlemények alapján a legfontosabb ilyen szempontok közé tartoznak az alábbiak, amelyek attenuált törzseknél hatékony immunválaszhoz vezetnek (azonban a virulens törzsek kikerülik az említett immunfolyamatokat):

A VELESZÜLETETT IMMUNRENDSZER AZONNALI REAKCIÓJA A PERIFÉRIÁN

A nem specifikus immunválasz korai aktivitása a túlélés szempontjából kulcsfontosságú

A nem specifikus immunválasz korai aktivitása a túlélés szempontjából kulcsfontosságú, ugyanis optimális esetben a vírus be sem jut a KIR-be, vagy ha mégis, sokkal kisebb mennyiségben. Az expozíció helyén az izomsejtek és a környező makrofágok, DS-ek mintafelismerő receptoraikkal (pl. TLR, RIG-1) azonosítják a virális mintázatokat, és IFN-ok, valamint egyéb citokinek és kemokinek gyors szintézisébe kezdenek (67). A CXCL-10 és hasonló kemokinek további immunsejteket vonzanak a helyszínre (73). A macrophagok a DS-ekkel együtt – antigénprezentáló szerepük révén – aktiválják a naiv lymphocytákat a regionális nyirokcsomókban (53, 58). Az NK sejtek még az adaptív immunválasz elindulása előtt elpusztítják a vírusfertőzött sejtek egy részét, és IFN-γ termelésük elősegíti a T-sejtek Th1 irányú differenciálódását (71). Több vizsgálat is bizonyítja, hogy az IFN-γ felerősíti az IFN-α/-β termelődését, tehát az I-es és II-es típusú IFN-ok egymás hatását erősítik a vírus elleni védekezésben (6, 36, 64). A vírusneutralizáló (VN) ellenanyagok már a periférián fontos szerepet játszanak: kimutatták, hogy az először megjelenő IgM típusú ellenanyagok bizonyos attenuált törzsekkel való fertőződésnél, vagy vakcinázást követően virulens törzs fertőzése esetén is semlegesíthetik a vírusokat, mielőtt azok nagy tömegben bejutnának az idegvégződésekbe (20). A folyamatban az NK sejtek (34), valamint a későbbi szakaszban az IgG-k is részt vesznek (51).

A VÉR-AGY GÁT ÁTJÁRHATÓSÁGÁNAK NÖVEKEDÉSE AZ AGYVELŐBELI VÍRUSSZAPORODÁS KORAI SZAKASZÁBAN

A központi idegrendszert elérő RABV-fertőzés felszámolásához nélkülözhetetlen a vér-agy gát áteresztőképességének növekedése

Ma már bizonyított, hogy a lymphocyták képesek átlépni az intakt vér-agy gáton (2, 84, 90), de a KIR-t elért RABV-fertőzés felszámolásához nélkülözhetetlen a vér-agy gát áteresztőképességének növekedése, ami lehetővé teszi, hogy a T- és B-sejtek nagyobb számban jelenjenek meg az agyban. A folyamatot elsősorban a különböző gliasejtek (astrocyták és microgliák) irányítják, amelyek a rezidens macrophagokkal és a fertőzött idegsejtekkel együtt kemokineket termelnek válaszul a RABV megjelenésére az idegrendszerben (77, 108). A kemotaktikus faktorok közül a CXCL10 a legfontosabb, amely elsősorban a T-sejtek belépését serkenti a KIR-be. Az astrocyták és a bejutó T-sejtek által termelt IFN-γ tovább fokozza a CXCL10 szintézisét, és ez pozitív visszacsatolásként még több immunsejtet vonz a területre (68). A felhalmozódó IFN-γ a Th sejtek Th1 és Th17-irányú differenciálódását segíti elő. A Th17 irány aktivitása IL-17 termeléssel jár. Az IL-17 és az IFN-γ csökkenti a vér-agy gátat alkotó sejtjek tight junction-fehérjéinek az expresszióját (occludin, claudin-5, ZO-1), ami a barrierfunkció gyengüléséhez vezet (14). Végeredményként a lymphocyták (és a perifériás vérben jelen lévő VN ellenanyagok) számára átjárhatóbbá válik a vér-agy gát, így azok beáramolhatnak a KIR-be *(4. ábra)*. Emberi veszettsé-

geseteket elemezve és állatkísérletek alapján is egyértelműnek látszik, hogy a vér-agy gát áteresztőképességének növekedése lényeges kérdés a túlélés szempontjából, és hogy ez fordítottan arányos a RABV-törzs virulenciájával (67, 87, 88, 107).

A TH1- ÉS B-SEJTEK KÖLCSÖNHATÁSA A VÍRUSNEUTRALIZÁLÓ ELLENANYAGOK TERMELŐDÉSE CÉLJÁBÓL

Ha a vírus elérte az idegrendszert, a túlélés szempontjából a legfontosabb tényező a neutralizáló ellenanyagok jelenléte az agyvelőben

Ha a kezdeti, helyi immunválasz nem tudta megállítani a vírust, és az elérte az idegrendszert, a túlélés szempontjából a legfontosabb tényező a neutralizáló ellenanyagok jelenléte az agyvelőben (31, 32). Azokban a ritka emberi esetekben, amikor a betegek túlélték a veszettséget, kivétel nélkül jelentős VN-ellenanyagtitereket mértek a liquorban (gyakran azért, mert a fertőződés kevésbé virulens denevér-eredetű törzzsel történt). Ezzel szemben halálos megbetegedéseknél legtöbbször nem lehet kimutatni ellenanyagokat a KIR-ben (30, 107). Mindezt állatkísérletek is alátámasztották: az agyi ellenanyagtiterek összefüggést mutatnak a túlélési aránnyal (29, 67). A periférián termelődött ellenanyagok közül az IgM egyáltalán nem, az IgG pedig csak korlátozottan képes átjutni a vér-agy gáton, ezért a RABV-fertőzés felszámolásához az agyba beáramló B-lymphocyták által helyben termelt ellenanyagok szükségesek (32, 77). Érdekes módon egyes egérkísérletek azt állapították meg, hogy a KIR-ben a Th2-differenciációval járó immunválasz nem alkalmas az attenuált vírusfertőzés felszámolására, míg a Th1-út erős serkentése megtisztítja az agyat a vírustól (51, 52). A Th2-irány esetén a B-sejtek IgG1-szub-izotípusú ellenanyagokat szintezálnak, míg a Th1-re a citotoxikus ($CD8^+$) T-sejtek irányította celluláris immunválasz, valamint a B-sejtek általi IgG2a-termelés jellemző. Mivel a Tc-sejtek jelentősége veszettség esetén kérdéses (31, 48), a Th1-immunválasz sikere elsősorban az IgG2a-nak köszönhető. A legutóbbi kutatások rávilágítottak, hogy a Th1- és -2 közötti lényeges különbség nem az immunglobulinok szub-izotípusváltásának közvetlen következménye, hanem inkább az okozza, hogy a B-sejtek gyors és sikeres agyi ellenanyag-termeléséhez nélkülözhetetlen a Th1-sejtek segítsége az általuk kibocsájtott citokinek révén. Attenuált RABV-vel fertőzött T-$bet^{-/-}$ egerek esetében (amelyeknél a Th1-függő immunitás hiányzik, és így csak a Th2 aktív) az agyvelőbe áramló B sejtek általi ellenanyagtermelés lassabban indul be és sokkal kisebb titereket eredményez, mint a nem módosított állatoknál, annak ellenére, hogy az infiltráló B- és T-sejtek mennyisége közel azonos. A különbséget az okozza, hogy a Th1-sejtekkel ellentétben a Th2-sejtek nem képesek megfelelő interakcióba lépni a B-sejtekkel, ami serkenthetné azok fokozott ellenanyag-termelését *(4. ábra)*. Így a vírus kiszorítása az idegrendszerből erősen korlátozott (51). Mindez megmagyarázza a RABV azon immun-elkerülő funkcióit, amik a Th2-differenciálódást mozdítják elő a Th1 ellenében (ld. korábban). A tanulmány szerzői azt is bizonyították, hogy még egy erős Th2-vezérelt immunválasz sem biztosítja a túlélést, ha a vad típusú RABV eljut a KIR-be (51). Ez lehet az oka, hogy a jelenleg használt, inaktivált vakcinákkal végzett PEP hatékony ugyan, amíg nem lépett be nagy mennyiségű vírus az idegrendszerbe (hiszen az általa kiváltott Th2-immunitás megállíthatja a vírust a periférián), de hatástalannak bizonyul a már kialakult idegrendszeri betegségnél alkalmazva (mivel csak a humán gyógyászatban nem használatos, élő-attenuált vakcinák indukálnak Th1-specifikus immunválaszt).

A RABV-fertőzés felszámolásához az agyvelőbe áramló B-lymphocyták által helyben termelt ellenanyagok szükségesek

A KÖZPONTI IDEGRENDSZER GYULLADÁSOS FOLYAMATAINAK MEGFELELŐ SZABÁLYOZÁSA

Az eddig említett szempontokat figyelembe véve nyilvánvalónak tűnik, hogy egyes gyulladásos kaszkádok elengedhetetlenek a veszettség elleni sikeres immunválaszhoz. A vírusfertőzés hatására termelődő gyulladásos kemokinek

Veszettség esetén a fokozott gyulladásos jelleg szövetkárosodást okozhat az agyvelőben

pl. az immunsejtek összegyűjtésében, és a vér-agy-gát átjárhatóságának fokozásában játszanak fontos szerepet, az I-es és II-es típusú IFN-ok egymás hatását erősítve közvetlen vírusellenes hatást fejtenek ki, míg egyes interleukinok termelődése az adaptív immunválasz folyamatait segítik elő. Ugyanakkor ismert az is, hogy veszettség esetén a fokozott gyulladásos jelleg szövetkárosodást okozhat az agyvelőben, ami a betegség progresszióját gyorsíthatja, csökkentve a túlélés esélyét (17, 46). Kimutatták pl., hogy az oxidatív ágensek, elsősorban a nitrogén-monoxid (NO) termelődéséért felelős iNOS indukciója (főleg a mikroglia- és NK-sejtek által) káros hatású és gyorsítja az elhullást egerekben, azonban a gátlásával a túlélési idő nő (55, 59, 103). Hasonló a helyzet a gyulladásos citokinek egyik fontos képviselőjével, a TNF-α-val is, amelynek magas szintje a KIR-ben súlyosbítja a betegséget (96), míg csökkent termelődése összefüggésbe hozható a fokozott túléléssel (65). Bár az idegsejtek apoptózisa RABV-fertőzésnél nem jelentős, főleg vad-típusú törzseknél (ld. korábban); egy másik sejthalál-út, a caspase-1 (Casp-1) által irányított piroptózis számottevő károsodást okoz az idegszövetben. A programozott sejthalálnak ez a gyulladásos folyamatokkal kísért formája jelenleg élénk tudományos érdeklődés tárgya. Egy vizsgálat szerint Casp-1-hiányos egerekben az attenuált vírusfertőzés súlyosabb lefolyású (44), ami arra utal, hogy a piroptózis segít kontrollálni a vírust a KIR-ben. Más kutatások azonban arra a következtetésre jutottak, hogy a piroptózis inkább káros, mert az idegsejtek kiterjedt pusztulását okozza (46), és a Casp-1 gátlása növeli a túlélési időt egérmodellben (95). Saját vizsgálataink is ezt támasztják alá: virulens RABV-vel fertőzött egerek túlélési aránya növelhető egy kombinációs kezeléssel, amelynek komponensei Casp-1 gátló, TNF-α-gátló és mitogén-aktivált protein- (MAP-) kináz-gátló szerek (61). Az ellentmondásos eredményekre magyarázattal szolgálhat az a tény, hogy a RABV elleni immunválasz időbeli lefolyására két nagyobb hullám jellemző. A korai válasz a veleszületett kaszkádok gyors aktivációján alapul: erős gyulladásos jelleg, kemotaktikus környezet kialakulása és IFN-hatás kíséri (3, 6, 67,). A második hullámban a hangsúly az adaptív immunfolyamatokra, agyi ellenanyag-termelésre helyeződik át (32, 51, 77); ebben a szakaszban a gyulladásos környezet már inkább ártalmas. A gyulladásos kaszkádokra *ab ovo* képtelen knockout egerekben a korai válasz hiányos, és ez gyengíti a későbbi humorális immunitás serkentését is. A Casp-1-gátló és egyéb immunmoduláns szerekkel történő kezelés pedig a késői szakaszban fellépő túlzott gyulladás és piroptotikus sejthalál csökkentésével javíthat a túlélésen. Az mindenesetre kétségtelen, hogy az idegrendszeri gyulladásellenes és -serkentő hatások pontos egyensúlya és szabályozása még nem teljesen ismert RABV fertőzés esetén, és tovább bonyolítja a helyzetet, hogy a folyamatok eltérnek különböző vírustörzsek és különböző gazdafajok esetében egyaránt. Ez megnehezíti az esetleges kezelési módszerek kifejlesztését is, és rávilágít, hogy további alapos kutatások szükségesek a veszettség immunológiájának e területén.

JÖVŐBELI KILÁTÁSOK

Az OIE, a WHO és a FAO célkitűzése, hogy 2030-ra nullára csökkenjen a kutya által közvetített veszettség miatti emberi halálozások száma

2015. decemberében az OIE, a WHO és a FAO egy globális szintű keretprogramot fogadott el, amelynek célkitűzése, hogy 2030-ra nullára csökkenjen a kutya által közvetített veszettség miatti emberi halálozások száma (1). Bár a veszettséget teljes egészében valószínűleg nem lehet eradikálni a Földről a gazdafajok nagy száma és a denevérveszettség miatt (89), az említett cél elérése is óriási jelentőségű lenne, mivel a lyssavírusok okozta emberi halálesetek több mint 99%-a kutya eredetű. Az ambiciózus cél megvalósulásához egyrészt komoly nemzetközi együttműködésre van szükség a tudományos közösség, a globális szervezetek és az endémiás országok döntéshozói között; másrészt nélkülözhetetlen a

Egy endémiás területen elegendő a kutyák 70%-ának vakcinázása 7 éven keresztül az urbánus veszettség felszámolásához

védekezésre fordított jelenlegi költségek többszörösét biztosítani elsősorban a kutyák vakcinázására, nyilvántartására, és a veszélynek kitett területen élő lakosság tájékoztatására (26, 89). Megbízható adatok szerint egy endémiás területen elegendő a kutyák 70%-nak vakcinázása 7 éven keresztül az urbánus veszettség felszámolásához (106). A veszettség által leginkább érintett szubszaharai afrikai és egyes ázsiai területeken a laboratóriumi diagnosztikai háttér infrastrukturális és személyzeti hiányosságokkal küzd, továbbá a magas költségek miatt nem áll rendelkezésre elegendő vakcina és hiperimmun savó (hRIG) a PEP-hez. Nagy szükség van hatékonyabb vakcinák kifejlesztésére elsősorban a közegészségügy számára; komoly problémát okoz ugyanis, hogy a jelenleg forgalomban lévő készítményekből 3–5 adag beadása szükséges a megfelelő védettség kialakulásához. Hasonlóképpen fontos a poliklonális hRIG lecserélése megbízhatóbb, egységesebb hatású és olcsóbban előállítható monoklonális ellenanyagokra (26). Ezek nagy előnye, hogy – a veszettség kórfejlődését és immunológiáját érintő új eredményeket figyelembe véve – sokféleképpen módosíthatók (pl. fokozható az átjutásuk a vér-agy gáton), így a fertőzés későbbi szakaszában (akár röviddel a klinikai tünetek megjelenése után) is reményt adhatnak a túlélésre (9, 72, 79, 99, 101). A már kialakult humán megbetegedések kezelésére alkalmas terápiás módszerek kifejlesztése szintén a közeljövő feladata. Az igazolt *in vitro* és *in vivo* hatásosság mellett fontos a megfelelő célbajuttató rendszerek kifejlesztése is, hogy a terapeutikumok/azok kombinációi kellő koncentrációban legyenek jelen a KIR-ben. Az előrehaladott veszettség esetleges meggyógyításán kívül már az is nagy áttörést jelenthet, ha egy terápiás módszer képes jelentősen megnyújtani a sikeres PEP időablakát. Az intenzív kutatómunka és a vírus elleni védekezés világszintű megszervezésében végzett erőfeszítés csak együttesen adhat reményt rá, hogy az elkövetkező évtizedekben sikeresen visszaszorítsuk az egyik legveszélyesebb zoonózist, a veszettséget.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A veszettséggel kapcsolatos kutatásaink az ASKLEPIOS (Advanced Studies of Knowledge in Lyssavirus Pathogenesis Improving Options of Survival) FP7-602825 Európai Uniós projekt keretében valósultak meg.

IRODALOM

1. Abela-Ridder, B. – Knopf, L. et al.: 2016: the beginning of the end of rabies? *Lancet Glob. Health*, 2016. 4. e780–e781.

2. Alter, A. – Duddy, M. et al.: Determinants of human B cell migration across brain endothelial cells. *J. Immunol.*, 2003. 170. 4497–4505.

3. Appolinário, C. M. – Allendorf, S. D. et al.: Profile of Cytokines and Chemokines Triggered by Wild-Type Strains of Rabies Virus in Mice. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2016. 94. 378–383.

4. Baloul, L. – Camelo, S. – Lafon, M.: Up-regulation of Fas ligand (FasL) in the central nervous system: a mechanism of immune evasion by rabies virus. *J. Neurovirol.*, 2004. 10. 372–382.

5. Baloul, L. – Lafon, M.: Apoptosis and rabies virus neuroinvasion. *Biochimie*, 2003. 85. 777–788.

6. Barkhouse, D. A. – Garcia, S. A. et al.: Expression of interferon gamma by a recombinant rabies virus strongly attenuates the pathogenicity of the virus via induction of type I interferon. *J. Virol.*, 2015. 89. 312–322.

7. Bauer, A. – Nolden, T. et al.: Anterograde glycoprotein-dependent transport of newly generated rabies virus in dorsal root ganglion neurons. *J. Virol.*, 2014. 88. 14172–14183.

8. Ben Khalifa, Y. – Luco, S. et al.: The matrix protein of rabies virus binds to RelAp43 to modulate NF-κB-dependent gene expression related to innate immunity. *Sci Rep.*, 2016. 6. 39420.

9. Both, L. – van Dolleweerd, C. et al.: Production, characterization, and antigen specificity of recombinant 62-71-3, a candidate monoclonal antibody for rabies prophylaxis in humans. *FASEB J.*, 2013. 27. 2055–2065.

10. Brzózka, K. – Finke, S. – Conzelmann, K. K.: Identification of the rabies virus alpha/beta interferon antagonist: phosphoprotein P interferes with phosphorylation of interferon regulatory factor 3. *J. Virol.*, 2005. 79. 7673–7681.

11. Brzózka, K. – Finke, S. – Conzelmann, K. K.: Inhibition of interferon signaling by rabies virus phosphoprotein P: activation-dependent binding of STAT1 and STAT2. *J. Virol.*, 2006. 80. 2675–2683.

12. Caillet-Saguy, C. – Maisonneuve, P. et al.: Strategies to interfere with PDZ-mediated interactions in neurons: What we can learn from the rabies virus. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2015. 119. 53–59.

13. Carosella, E. D. – Moreau, P. et al.: HLA-G: a shield against inflammatory aggression. *Trends Immunol.*, 2001. 22. 553–555.

14. Chai, Q. – He, W. Q. et al.: Enhancement of blood-brain barrier permeability and reduction of tight junction protein expression are modulated by chemokines/cytokines induced by rabies virus infection. *J. Virol.*, 2014. 88. 4698–4710.

15. Chenik, M. – Chebli, K. – Blondel, D.: Translation initiation at alternate in-frame AUG codons in the rabies virus phosphoprotein mRNA is mediated by a ribosomal leaky scanning mechanism. *J. Virol.*, 1995. 69. 707–712.

16. Chopy, D. – Detje, C. N. et al.: The type I interferon response bridles rabies virus infection and reduces pathogenicity. *J. Neurovirol.*, 2011. 17. 353–367.

17. Chopy, D. – Pothlichet, J. et al.: Ambivalent role of the innate immune response in rabies virus pathogenesis. *J. Virol.*, 2011. 85. 6657–6668.

18. Davis, A. D. – Rudd, R. J. – Bowen, R. A.: Effects of aerosolized rabies virus exposure on bats and mice. *J. Infect. Dis.*, 2007. 195. 1144–1150.

19. Dietzschold, B. – Li, J. et al.: Concepts in the pathogenesis of rabies. *Future Virol.*, 2008. 3. 481–490.

20. Dorfmeier, C. L. – Shen. S. et al.: Reinvestigating the role of IgM in rabies virus postexposure vaccination. *J. Virol.*, 2013. 87. 9217–9222.

21. Faber, M. – Pulmanausahakul, R. et al.: Overexpression of the rabies virus glycoprotein results in enhancement of apoptosis and antiviral immune response. *J. Virol.*, 2002. 76. 3374–3381.

22. Faul, E. J. – Wanjalla, C. N. et al.: Rabies virus infection induces type I interferon production in an IPS-1 dependent manner while dendritic cell activation relies on IFNAR signaling. *PLoS Pathog.*, 2010. 6. e1001016.

23. Fernandes, E. R. – de Andrade, H. F. et al.: In situ apoptosis of adaptive immune cells and the cellular escape of rabies virus in CNS from patients with human rabies transmitted by Desmodus rotundus. *Virus Res.*, 2011. 156. 121–126.

24. Finke, S. – Conzelmann, K. K.: Dissociation of rabies virus matrix protein functions in regulation of viral RNA synthesis and virus assembly. *J. Virol.*, 2003. 77. 12074–12082.

25. Finke, S. – Mueller-Waldeck, R. – Conzelmann, K. K.: Rabies virus matrix protein regulates the balance of virus transcription and replication. *J. Gen. Virol.*, 2003. 84. 1613–1621.

26. Fooks, A. R. – Cliquet, F. et al.: Rabies. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2017. 3. 17091.

27. Forró B. – Bányai K. – Sós E. – Hornyák Á.: A denevérveszettség aktuális helyzete Magyarországon. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2018. 140. 485–494.

28. Gluska, S. – Zahavi, E. E. et al.: Rabies Virus Hijacks and accelerates the p75NTR retrograde axonal transport machinery. *PLoS Pathog.*, 2014. 10. e1004348.

29. Gnanadurai, C. W. – Zhou, M. et al.: Presence of virus neutralizing antibodies in cerebral spinal fluid correlates with non-lethal rabies in dogs. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2013. 7. e2375.

30. Hemachudha, T. – Ugolini, G. et al.: Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.*, 2013. 12. 498–513.

31. Hooper, D. C. – Morimoto, K. et al.: Collaboration of antibody and inflammation in clearance of rabies virus from the central nervous system. *J. Virol.*, 1998. 72. 3711–3719.

32. Hooper, D. C. – Phares, T. W. et al.: The production of antibody by invading B cells is required for the clearance of rabies virus from the central nervous system. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2009. 3. e535.

33. Hornung, V. – Ellegast, J. et al.: 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. *Science*, 2006. 314. 994–997.

34. Horowitz, A. – Behrens, R. H. et al.: NK cells as effectors of acquired immune responses: effector CD4+ T cell-dependent activation of NK cells following vaccination. *J. Immunol.*, 2010. 185. 2808–2818.

35. Huang, J. – Zhang, Y. et al.: The ectodomain of rabies virus glycoprotein determines dendritic cell activation. *Antiviral Res.*, 2017. 141. 1–6.

36. Improta, T. – Pine, R. – Pfeffer, L. M.: Interferon-gamma potentiates the antiviral activity and the expression of interferon-stimulated genes induced by interferon-alpha in U937 cells. *J. Interferon Res.*, 1992. 12. 87–94.

37. Ito, N. – Moseley, G. W. et al.: Role of interferon antagonist activity of rabies virus phosphoprotein in viral pathogenicity. *J. Virol.*, 2010. 84. 6699–6710.

38. Jackson, A. C. – Randle, E. et al.: Neuronal apoptosis does not play an important role in human rabies encephalitis. *J. Neurovirol.*, 2008. 14. 368–375.

39. Jackson, A. C.: Rabies virus infection: an update. *J. Neurovirol.*, 2003. 9. 253–258.

40. Johnson, N. – Phillpotts, R. – Fooks, A. R.: Airborne transmission of lyssaviruses. *J. Med. Microbiol.*, 2006. 55. 785–790.

41. Kammouni, W. – Wood, H. et al.: Rabies virus phosphoprotein interacts with mitochondrial Complex I and induces mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *J. Neurovirol.*, 2015. 21. 370–382.

42. Katz, I. S. S. – Guedes, F. et al.: Immunological aspects of rabies: a literature review. *Arch. Virol.*, 2017. 162. 3251–3268.

43. Kawai, T. – Akira, S.: Toll-like receptor and RIG-I-like receptor signaling. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2008. 1143. 1–20.

44. Kip, E. – Nazé, F. et al.: Impact of caspase-1/11, -3, -7, or IL-1β/IL-18 deficiency on rabies virus-induced macrophage cell death and onset of disease. *Cell Death Discov.*, 2017. 3. 17012.

45. Klingen, Y. – Conzelmann, K. K. – Finke, S.: Double-labeled rabies virus: live tracking of enveloped virus transport. *J. Virol.*, 2008. 82. 237–245.

46. Koraka, P. – Martina, B. E. E. et al.: Analysis of Mouse Brain Transcriptome After Experimental Duvenhage Virus Infection Shows Activation of Innate Immune Response and Pyroptotic Cell Death Pathway. *Front. Microbiol.*, 2018. 9. 397.

47. Lafon, M. – Mégret, F. et al.: Detrimental contribution of the immuno-inhibitor B7-H1 to rabies virus encephalitis. *J. Immunol.*, 2008. 180. 7506–7515.

48. Lafon, M.: Immunology. In: Jackson A. C. – Wunner, W. H. (szerk.): *Rabies*. Academic Press. *Oxford*, 2007. 500.

49. Lafon, M.: Modulation of the immune response in the nervous system by rabies virus. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2005. 289. 239–258.

50. Lafon, M.: Rabies virus receptors. *J. Neurovirol.*, 2005. 11. 82–87.

51. Lebrun, A. – Portocarrero, C. et al.: T-bet Is Required for the Rapid Clearance of Attenuated Rabies Virus from Central Nervous System Tissue. *J. Immunol.*, 2015. 195. 4358–4368.

52. Li, J. – Ertel, A. et al.: Postexposure treatment with the live-attenuated rabies virus (RV) vaccine TriGAS triggers the clearance of wild-type RV from the Central Nervous System (CNS) through the rapid induction of genes relevant to adaptive immunity in CNS tissues. *J. Virol.*, 2012. 86. 3200–3210.

53. Li, J. – McGettigan, J. P. et al.: Infection of monocytes or immature dendritic cells (DCs) with an attenuated rabies virus results in DC maturation and a strong activation of the NFκB signaling pathway. *Vaccine*, 2008. 26. 419–426.

54. Li, X. Q. – Sarmento, L. – Fu, Z. F.: Degeneration of neuronal processes after infection with pathogenic, but not attenuated, rabies viruses. *J. Virol.*, 2005. 79. 10063–10068.

55. Liao, P. H. – Hsu, Y. H. et al.: Involvement of extraneural tissues and upregulation of inducible nitric oxide synthase after experimental infection with rabies virus in BALB/c mice and LEW/SsN rats. *Pathol. Int.*, 2012. 62. 619–627.

56. Lieu, K. G. – Brice, A. et al.: The rabies virus interferon antagonist P protein interacts with activated STAT3 and inhibits Gp130 receptor signaling. *J. Virol.*, 2013.87. 8261–8265.

57. Luco, S. – Delmas, O. et al.: RelAp43, a member of the NF-κB family involved in innate immune response against Lyssavirus infection. *PLoS Pathog.*, 2012. 8. e1003060.

58. Lytle, A. G. – Shen, S. et al.: Lymph node but not intradermal injection site macrophages are critical for germinal center formation and antibody responses to rabies vaccination. *J. Virol.*, 2015. 89. 2842–2848.

59. Madhu, B. P. – Singh, K. P. et al.: Role of nitric oxide in the regulation of immune responses during rabies virus infection in mice. *Virusdisease*, 2016. 27. 387–399.

60. Maier, T. – Schwarting, A. et al.: Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. *Clin. Infect. Dis.*, 2010. 50. 1112–1119.

61. Marosi, A. – Dufkova, L. et al.: Combination therapy of rabies-infected mice with inhibitors of pro-inflammatory host response, antiviral compounds and human rabies immunoglobulin. *Vaccine*, 2019. 37. 4724–4735.

62. Masatani, T. – Ito, N. et al.: Amino acids at positions 273 and 394 in rabies virus nucleoprotein are important for both evasion of host RIG-I-mediated antiviral response and pathogenicity. *Virus Res.*, 2011. 155. 168–174.

63. Masatani, T. – Ito, N. et al.: Rabies virus nucleoprotein functions to evade activation of the RIG-I-mediated antiviral response. *J. Virol.*, 2010. 84. 4002–4012.

64. Matsumoto, M. – Tanaka, N. et al.: Activation of the transcription factor ISGF3 by interferon-gamma. *Biol. Chem.*, 1999. 380. 699–703.

65. Mehta, S. – Roy, S. et al.: Exogenous interferon prolongs survival of rabies infected mice. *Virusdisease*, 2015. 26. 163–169.

66. Messenger, S. L. – Smith, J. S. – Rupprecht, C. E.: Emerging epidemiology of bat-associated cryptic cases of rabies in humans in the United States. *Clin. Infect. Dis.*, 2002. 35. 738–747.

67. Miao, F. M. – Zhang, S. F. et al.: Comparison of immune responses to attenuated rabies virus and street virus in mouse brain. *Arch. Virol.*, 2017. 162. 247–257.

68. Michlmayr, D. – McKimmie, C. S. et al.: Defining the chemokine basis for leukocyte recruitment during viral encephalitis. *J. Virol.*, 2014. 88. 9553–9567.

69. Mitrabhakdi, E. – Shuangshoti, S. et al.: Difference in neuropathogenetic mechanisms in human furious and paralytic rabies. *J. Neurol. Sci.*, 2005. 238. 3–10.

70. Molnár V. – Pálfi V. – Beregi A. – Molnár Z.: Denevérveszettség hazai kimutatása. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2008. 130. 629–634.

71. Moretta, A. – Marcenaro, E. et al.: NK cells at the interface between innate and adaptive immunity. *Cell Death Differ.*, 2008. 15. 226–233.

72. Müller, T. – Dietzschold, B. et al.: Development of a mouse monoclonal antibody cocktail for post-exposure rabies prophylaxis in humans. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2009. 3. e542.

73. Nakamichi, K. – Inoue, S. et al.: Rabies virus stimulates nitric oxide production and CXC chemokine ligand 10 expression in macrophages through activation of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2. *J. Virol.*, 2004. 78. 9376–9388.

74. Nakamichi, K. – Saiki, M. et al.: Rabies virus-induced activation of mitogen-activated protein kinase and NF-kappaB signaling pathways regulates expression of CXC and CC chemokine ligands in microglia. *J. Virol.*, 2005. 79. 11801–11812.

75. Niu, X. – Tang, L. et al.: Wild-type rabies virus phosphoprotein is associated with viral sensitivity to type I interferon treatment. *Arch. Virol.*, 2013. 158. 2297–2305.

76. Pasdeloup, D. – Poisson, N. et al.: Nucleocytoplasmic shuttling of the rabies virus P protein requires a nuclear localization signal and a CRM1-dependent nuclear export signal. *Virology*, 2005. 334. 284–293.

77. Phares, T. W. – Kean, R. B. et al.: Regional differences in blood-brain barrier permeability changes and inflammation in the apathogenic clearance of virus from the central nervous system. *J. Immunol.*, 2006. 176. 7666–7675.

78. Phares, T. W. – Stohlman, S. A. et al.: Enhanced antiviral T cell function in the absence of B7-H1 is insufficient to prevent persistence but exacerbates axonal bystander damage during viral encephalomyelitis. *J. Immunol.*, 2010. 185. 5607–5618.

79. Phoolcharoen, W. – Prehaud, C. et al.: Enhanced transport of plant-produced rabies single-chain antibody-RVG peptide fusion protein across an in cellulo blood-brain barrier device. *Plant Biotechnol. J.*, 2017. 15. 1331–1339.

80. Piccinotti, S. – Whelan, S. P.: Rabies Internalizes into Primary Peripheral Neurons via Clathrin Coated Pits and Requires Fusion at the Cell Body. *PLoS Pathog.*, 2016. 12. e1005753.

81. Pollin, R. – Granzow, H. et al.: Membrane and inclusion body targeting of lyssavirus matrix proteins. *Cell Microbiol.*, 2013. 15. 200–212.

82. Préhaud, C. – Lay, S. et al.: Glycoprotein of nonpathogenic rabies viruses is a key determinant of human cell apoptosis. *J. Virol.*, 2003. 77. 10537–10547.

83. Préhaud, C. – Wolff, N. et al.: Attenuation of rabies virulence: takeover by the cytoplasmic domain of its envelope protein. *Sci. Signal*, 2010. 3. ra5.

84. Prendergast, C. T – Anderton, S. M.: Immune cell entry to central nervous system--current understanding and prospective therapeutic targets. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2009. 9. 315–327.

85. *Rhabdoviridae. In:* Maclachlan, N. J. – Dubovi, E. J. (szerk.): *Fenner's Veterinary Virology (4th Edition). Academic Press. Cambridge, Massachusetts,* 2011. 327–341.

86. Roche, S. – Gaudin, Y.: Evidence that rabies virus forms different kinds of fusion machines with different pH thresholds for fusion. *J. Virol.*, 2004. 78. 8746–8752.

87. Roy, A. – Hooper, D. C.: Lethal silver-haired bat rabies virus infection can be prevented by opening the blood-brain barrier. *J. Virol.*, 2007. 81. 7993–7998.

88. Roy, A. – Phares, T. W. et al.: Failure to open the blood-brain barrier and deliver immune effectors to central nervous system tissues leads to the lethal outcome of silver-haired bat rabies virus infection. *J. Virol.*, 2007. 81. 1110–1118.

89. Rupprecht, C. – Kuzmin, I. – Meslin, F.: Lyssaviruses and rabies: current conundrums, concerns, contradictions and controversies. *F1000 Res.*, 2017. 6. 184.

90. Russo, M. V. – McGavern, D. B.: Immune Surveillance of the CNS following Infection and Injury. *Trends Immunol.*, 2015. 36. 637–650.

91. Sarmento, L. – Li, X. Q. et al.: Glycoprotein-mediated induction of apoptosis limits the spread of attenuated rabies viruses in the central nervous system of mice. *J. Neurovirol.*, 2005. 11. 571–581.

92. Schnell, M. J. – McGettigan, J. P. et al.: The cell biology of rabies virus: using stealth to reach the brain. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2010. 8. 51–61.

93. Senba, K. – Matsumoto, T. et al.: Passive carriage of rabies virus by dendritic cells. *Springerplus*, 2013. 2. 419.

94. Shimizu, K. – Ito, N. et al.: Sensitivity of rabies virus to type I interferon is determined by the phosphoprotein gene. *Microbiol. Immunol.*, 2006. 50. 975–978.

95. Smreczak, M. – Orłowska, A. et al.: The effect of combined drugs therapy on the course of clinical rabies infection in a murine model. *Vaccine*, 2018. [Epub ahead of print]

96. Solanki, A. – Radotra, B. D. – Vasishta, R. K.: Correlation of cytokine expression with rabies virus distribution in rabies encephalitis. *J. Neuroimmunol.*, 2009. 217. 85–89.

97. Srinivasan, A. – Burton, E. C. et al.: Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N. Engl. J. Med.*, 2005. 352. 1103–1111.

98. Suja, M. S. – Mahadevan, A. et al.: Role of apoptosis in rabies viral encephalitis: a comparative study in mice, canine, and human brain with a review of literature. *Patholog. Res. Int.*, 2011. 2011. 374286.

99. Terryn, S. – Francart, A. et al.: Protective effect of different anti-rabies virus VHH constructs against rabies disease in mice. *PLoS One*, 2014. 9. e109367.

100. Thoulouze, M. I. – Lafage, M. et al.: The neural cell adhesion molecule is a receptor for rabies virus. *J. Virol.*, 1998. 72. 7181–7190.

101. Tsekoa, T. L. – Lotter-Stark, T. et al.: Efficient In Vitro and In Vivo Activity of Glyco-Engineered Plant-Produced Rabies Monoclonal Antibodies E559 and 62-71-3. *PLoS One*, 2016. 11. e0159313.

102. Tuffereau, C. – Bénéjean, J. et al.: Low-affinity nerve-growth factor receptor (P75NTR) can serve as a receptor for rabies virus. *EMBO J.*, 1998. 17. 7250–7259.

103. Ubol, S. – Sukwattanapan, C. – Maneerat, Y.: Inducible nitric oxide synthase inhibition delays death of rabies virus-infected mice. *J. Med. Microbiol.*, 2001. 50. 238–242.

104. Velandia-Romero, M. L. – Castellanos, J. E. – Martínez-Gutiérrez, M.: In vivo differential susceptibility of sensory neurons to rabies virus infection. *J. Neurovirol.*, 2013. [Epub ahead of print]

105. Vidy, A. – El Bougrini, J. et al.: The nucleocytoplasmic rabies virus P protein counteracts interferon signaling by inhibiting both nuclear accumulation and DNA binding of STAT1. *J. Virol.*, 2007. 81. 4255–4263.

106. Wallace, R. M. – Undurraga, E. A. et al.: Elimination of Dog-Mediated Human Rabies Deaths by 2030: Needs Assessment and Alternatives for Progress Based on Dog Vaccination. *Front. Vet. Sci.*, 2017. 4. 9.

107. Wang, L. – Cao, Y. et al.: Role of the blood-brain barrier in rabies virus infection and protection. *Protein. Cell*, 2013. 4. 901–903.

108. Wang, Z. W. – Sarmento. L. et al.: Attenuated rabies virus activates, while pathogenic rabies virus evades, the host innate immune responses in the central nervous system. *J. Virol.*, 2005. 79. 12554–12565.

109. Weli, S. C. – Scott, C. A. et al.: Rabies virus infection of primary neuronal cultures and adult mice: failure to demonstrate evidence of excitotoxicity. *J. Virol.*, 2006. 80. 10270–10273.

110. Wiltzer, L. – Okada, K. et al.: Interaction of rabies virus P-protein with STAT proteins is critical to lethal rabies disease. *J. Infect. Dis.*, 2014. 209. 1744–1753.

111. Yamaoka, S. – Ito, N. et al.: Involvement of the rabies virus phosphoprotein gene in neuroinvasiveness. *J. Virol.*, 2013. 87. 12327–12338.

112. Yan, X. – Prosniak, M. et al.: Silver-haired bat rabies virus variant does not induce apoptosis in the brain of experimentally infected mice. *J. Neurovirol.*, 2001. 7. 518–527.

113. Yang, Y. – Huang, Y. et al.: The inability of wild-type rabies virus to activate dendritic cells is dependent on the glycoprotein and correlates with its low level of the de novo-synthesized leader RNA. *J. Virol.*, 2015. 89. 2157–2169.

114. Zampieri, N. – Jessell, T. M. – Murray, A. J.: Mapping sensory circuits by anterograde transsynaptic transfer of recombinant rabies virus. *Neuron*, 2014. 81. 766–778.

115. Zhang, G. – Wang, H. et al.: Rabies virus glycoprotein is an important determinant for the induction of innate immune responses and the pathogenic mechanisms. *Vet. Microbiol.*, 2013. 162. 601–613.

116. Zhang, R. – Liu, C. et al.: Rabies viruses leader RNA interacts with host Hsc70 and inhibits virus replication. *Oncotarget*, 2017. 8. 43822–43837.

Közlésre érk.: 2019. ápr. 26.

KITÜNTETÉS
Prof. Dr. Sugár László állatorvos a Magyar Érdemrend Lovagkeresztje kitüntetést vehette át Dr. Nagy István miniszter úrtól

Prof. Dr. Sugár László a Kaposvári Egyetem Agrár- és Környezettudományi Kar professor emeritusa a vadászható állatfajok betegségeivel kapcsolatos kutatási eredményei, valamint több évtizedes oktatói munkája elismeréseként, az államalapítás ünnepe alkalmából a **Magyar Érdemrend Lovagkeresztje** kitüntetést vehette át Dr. Nagy István miniszter Úrtól.

Sugár tanár úr 1968-ban szerzett állatorvos-doktori diplomát, ami után rövidesen – 1972. szeptember 1-től – a későbbi elköteleződését meghatározó munkahelyén, a Vadbiológiai Állomáson kezdett el dolgozni. A kutatási tevékenysége elsősorban az élősködő–gazdaszervezet kapcsolatának tanulmányozására irányult, amit mezei nyúl, fácán, fogoly és szarvasfélék esetében vizsgált. Később, már inkább a hazai kérődző vadfajokkal, így 1976–1985 között a mezei és erdei őz, majd a gímszarvas állategészségügyi, ill. utóbbi faj zárttéri tenyésztésével és ennek állategészségügyi kérdéseivel foglakozott.

A kérődző vadfajok kutatását nemcsak hazánkban, hanem nemzetközi szintéren is folytatta. 1975–1979 között Mongóliában a maralszarvas és mongolgazella, 1982-ben a Bajkál-régióban a szibériai őz, majd 1992-ben Csucsk-földön a jávor- és a rénszarvas-populációkat vizsgálta. Részt vett a hazai szarvastenyésztés kidolgozásában és részese volt az új-zélandi–magyarországi szarvastenyésztési program során a hazai állatok befogásának is.

A vadegészségügyi kutatásai mellett aktívan részt vállalt a vadászkamarai életben is. Így 1996–2002 között a Zala Megyei Vadászkamara Vadvédelmi és Vadgazdálkodási Bizottságának elnöke, majd az Országos Magyar Vadászkamara ugyanezen bizottságának az elnöki tisztét töltötte be 2000–2002 között.

Sugár dr. az aktív kutató élete és kamarai pozíciói mellett nagy szeretettel oktatta és még ma is tanítja az agráregyetemek diákjait. 1982-től a Kaposvári Mezőgazdasági Főiskolán vadászattal és vadgazdálkodással kapcsolatos oktatási feladatokat is ellátott, de 1995–2003 között a Pannon Egyetem Georgikon Karán is a katedra mögé állhatott. Itt kezdetben az „Állattan”, majd később az „Etológia” és az „Állatökológia” tantárgyakat adta elő. Ez időszak alatt Sopronban is oktatott, ahol az egyetem diákjai a vadbetegségek rejtelmeibe pillanthattak be gyakorlatias, magával ragadó előadásain. Az Állatorvostudományi Egyetemen is rendszeresen ad elő Sugár dr. a vadgazdálkodás, vadegészségügy és zárttéri vadtenyésztés témakörökben a graduális és a posztgraduális képzésekben is.

Kollegánk, és – mondhatom büszkén – a vadegészségügy tekintetében tanítómesterünk, számos hazai és nemzetközi szintéren is napvilágot látott, tudományos közlemény szerzője. Társszerzője “A vadon élő állatok betegségei” (1978), a „Gímszarvas és vadászata” (1985), csakúgy, mint a „Vadbetegségek” szakkönyvek több fejezetének (2000, 2008) és a cseh, szlovák, angol és magyar nyelven íródott „Vadbetegségek Atlasza” (2012) könyvnek is.

A Miniszter Úr által átadott, rangos állami kitüntetés mellett kollegánk méltó tulajdonosa az „Országos Vadászkamara Aranyérme (2010)”, a „Kaposvári Egyetem Életmű Díj (2012)”, a „Kotlán Sándor Emlékérem (2015)” a „Festetics Kulturális Örökség Díj (2015)”, az „Állatorvosi Aranyoklevél (2018)”, az „Arany Túzok-toll Életműdíj (2018)” és a „Magyar Vadászatért Érdemérem (2019)” kitüntetéseknek is.

Mentorunknak, kedves tanárunknak, kollegánknak szívből gratulálunk kitüntetéséhez és hosszú, egészségben és örömökben gazdag, aktív életet kívánunk!

Dr. Gál János és Dr. Marosán Miklós
Állatorvostudományi Egyetem
Egzotikusállat- és Vadegészségügyi Tanszék

Curacef® DUO

CEFTIOFUR 50 mg/ml + KETOPROFEN 150 mg/ml

TEJ ÉEVI **NULLA** ÓRA

Ahol van fertőzés, ott van gyulladás is.

MINDKETTŐT KEZELI

& FENNTARTJA A TERMELÉST

Egyedülálló antibiotikum és nem szteroid gyulladáscsökkentő kombináció tejelő tehenek és tehenészetek számára.

- Az állatok számára: gyorsabb gyógyulás, kevesebb fájdalom, magasabb szintű állati jólét.
- Az állatorvos számára: magasabb biológiai hasznosulás a fenntarthatóbb antibiotikum gyógykezeléshez.
- Az állattartók számára: gyors gyógykezelés és a termelés mielőbbi visszaállítása.

Virbac

Shaping the future of animal health

www.virbac.hu Telefon: 06-70-3387178,-79,-77

ÉLELMISZER-HIGIÉNIA

A szelén szerepe a táplálkozásban; szelénnel dúsított tej és tejtermékek előállítása

Juhászné Tóth Réka[1]*, Kiss Dóra[1], Zurbó Zsófia[1], Csapó János[1,2]

ÖSSZEFOGLALÁS

A Föld számos területén, többek között Magyarországon is, a talaj szelénben szegény, ezért a táplálékkal nem tudunk elegendő szelénhez jutni. Felmerült annak a lehetősége, hogy az állati eredetű termékeket is dúsítsák szelénnel. Kutatásukban a szerzők szelenizált élesztővel egészítették ki tejelő tehenek takarmányát (1–2 mg Se/nap) azért, hogy kideríts ék milyen körülmények között állítható elő szelénes tej és tejtermék. Napi 1 mg szelénkiegészítés hatására a tej szeléntartalma a kezdeti 18 µg/kg szintről csaknem duplájára, 31 µg/kg-ra emelkedett, 2 mg esetén pedig 53 µg/kg-ra nőtt. Az ebből előállított tejtermékek szeléntartalmát (gomolya: 58,5; orda, 167,2; félkemény sajt: 200,0; túró: 154,8 µg/kg) a kontroll tejből előállítottakhoz képest (sorrendben, 66,0; 80,8; 88,6; 57,4 µg/kg) két és fél, háromszorosára tudták növelni.

SUMMARY

Background: Selenium is an essential micronutrient, human body has a selenium content of 10–15 mg, and almost every human cell contains this element. Selenium supports growth, the immune system and muscles, furthermore it decreases some elements' toxicity (for example mercury) and slows down the spreading of some viruses (influenza, ebola, HIV). It has an antioxidant effect as the component of the glutathione-peroxidase which fights harmful free radicals. The RDA level of selenium for adults is 55 µg/day. We can refill our selenium storage with supplements or with selenium enriched functional foods.

Objectives: The risk of selenium deficiency in case of people on a healthy, various diet is low, but in Hungary the soil is poorly selenized, which could indicate health hazard. The milk could be one of the main selenium sources in a country with low seafood consumption. In our research, we intend to produce selenium-enriched milk and dairy product by feeding animals with the addition of organic selenium.

Materials and methods: We gave 1 and 2 mg selenium in enriched yeast form to the basal diet of three 'Hungarian Simmental' type cows. The experiment has taken 2 weeks per dose, and we gathered milk once a week. We produced milk, yogurt, fresh cheese, semi hard cheese and orda (whey cheese) from the 2 mg supplementation and the control samples as well. We performed the ICP-MS analysis at the University of Debrecen.

Results and discussion: The experimental milk contained two times more selenium (31 µg/day) than the control samples (18 µg/day) at the 1 mg/day supplementation. The selenium appears in the dairy products, as well. According to our results, the oral selenium supplementation of the cows increased the selenium content of the milk, so the Se-enriched dairy products can be suitable for satisfying the daily Se-needs. 1 mg selenium supplementation/day increased the initial selenium content of the milk (18 µg/kg) to 31 µg/kg, in the case of 2 mg to 53 µg/kg. The selenium content of the dairy products produced from high selenium content milk (gomolya cheese: 58.5; orda (whey cheese): 167.2; semi-hard cheese: 200.0; curd: 154.8 µg/kg) compared to the control (in order, 66.0; 80.8; 88.6; 57.4 µg/kg) were two and a half, three times higher.

The role of selenium in a healthy diet; production of selenium enriched milk and dairy products

R. Juhászné Tóth[1]*
D. Kiss[1]
Zs. Zurbó[1]
J. Csapó[1,2]

1. Debreceni Egyetem, Mezőgazdaság-, Élelmiszertudományi és Környezetgazdálkodási Kar, Élelmiszertechnológiai Intézet, H-4032 Debrecen, Böszörményi u. 138.

2. SAPIENTIA Erdélyi Magyar Tudományegyetem, Csíkszeredai Kar, Élelmiszertudományi Tanszék, Csíkszereda, Románia

**e-mail: tothre@agr.unideb.hu*

A SZELÉN SZEREPE A TÁPLÁLKOZÁSBAN; SZELÉNNEL DÚSÍTOTT TEJ ÉS TEJTERMÉKEK ELŐÁLLÍTÁSA

A szelén környezetünkben elemi formában csak nagyon ritkán található meg. A talajban, a vízben, valamint az összes élő szervezetben –2-es (szelenid), +4-es (szelenit), és +6-os (szelenát) oxidációs állapotú vegyületként fordul elő. A szelenátok és a szelenitek vízoldható vegyületek, így a vizekben leggyakrabban ezekben a formákban található (9).

A szervetlen módosulatok mellett ismertek a szerves kötésben lévő formái is, amelyekben a szelén szelenidként van jelen (12), ezek a szeleno-aminosavak, vagy azok származékai. A növényi eredetű élelmiszerek szeleno-metionint, az állati eredetűek pedig szeleno-metionint és szeleno-ciszteint is tartalmaznak. Míg a szeleno-metionin az ember és az állatok számára esszenciális, addig a szervezetbe bejutott szeleno-metionint szeleno-ciszteinné tudják alakítani (2).

A SZELÉN SZEREPE AZ EMBERI SZERVEZETBEN, HIÁNYA, TOXICITÁSA

A szelén közvetett vagy közvetlen módon számos élettani folyamatban játszik jelentős szerepet

Bebizonyosodott, hogy a szelén közvetett vagy közvetlen módon számos élettani folyamatban játszik jelentős szerepet. A vázizomba a táplálékkal bevitt szeleno-metionin és -cisztein, azonban az anyagcserében részt vevő szeleno-proteinekbe csak a szervezetben létrejött szeleno-cisztein tud beépülni. A szeléntartalmú fehérjék mennyisége szelénhiányos táplálkozás esetén csökken, működésük leáll. Már a XX. században is ismert volt szerepük, többet közülük, mint pl. a pajzsmirigyhormonok aktiválásáért felelős jodotironin-dejodinázt, vagy a szeléntranszportot is végző szelenoprotein P-t sikerült is azonosítani (16).

A szelén legfontosabb szerepe az antioxidáns hatásából adódik

A szelén legfontosabb szerepe az antioxidáns hatásából adódik, amelyet a különféle enzimekkel való kapcsolódás során fejti ki (13). Kulcsfontosságú szerepet játszik a glutation-peroxidáz-enzim működésében, amely hidrogén-peroxiddal és más káros hatású lipid- és foszfolipid-hidroxidokkal reagálva megakadályozza a káros szabadgyökök keletkezését, gátolja a DNS-károsodást és a metabolikusan aktív rákkeltő vegyületek kialakulását. A szelén az enzimbe szeleno-ciszteinként épül be, ahol a kén helyét foglalja el. A szervezet oxidáció elleni védekező rendszerében az adja jelentőségét, hogy a kénnél könnyebben redukálódik (7). A szelén antioxidáns tulajdonsága révén képes megakadályozni az LDL-koleszterin oxidációját, csökkenteni a gyulladást, erősíti az immunrendszert, segíti a szervezet oxidatív stressz elleni védekezését, így közvetve csökkenti a HIV virulenciáját (17).

A változatosan táplálkozó emberek esetén a szelénhiány kialakulásának kockázata kicsi, azonban szelénhiányos területeken – mint pl. Magyarországon is (10) – egészségügyi kockázatot jelenthet a tartósan szelénszegény táplálkozás.

A szelén hiánya a világon évente fél-, egymilliárd embert érint. Sok betegség kialakulását és súlyosbodását okozhatja, amelyek pl. a depresszió, a szív- és agyi katasztrófák, daganatos megbetegedések, pajzsmirigyműködési zavarok, vírusok (influenza, HIV, Ebola) terjedése, rontja a férfiak nemzőképességét, és egyes kutatások szerint még az öregedést is elősegítheti (15).

Hiánybetegsége a Kínában felfedezett Keshan-kór, amely főként a gyerekeket érinti, és szívműködési zavart, szívizomsorvadást okoz. A Kashin–Beck-szindróma (degeneratív ízületi betegség) szintén összeköthető a szelénhiányos táplálkozással (4), és újabb kutatások szerint a nem megfelelő szelénellátottság összefüggésbe hozható a Down-kórral és a csecsemőkori kreténizmus kialakulásával is (1).

Az emberi szervezet szeléntartalma 10–15 mg. Testünk csaknem minden sejtjében jelen van, de legtöbb a vesében, a májban, a lépben, a hasnyálmirigyben és a herékben halmozódik fel. A Magyar Élelmiszerkönyv szerint a felnőttek számára ajánlott napi beviteli mennyisége (RDA) 55 µg/nap. A WHO, a FAO és az IAEA szakértőiből álló bizottság 1996-os jelentése szerint maximálisan 400 µg Se/nap az a határérték, amely felett a szelén negatív, káros hatásaival kell számolni. A szelenózis első tünetei a fémes szájíz, foghagymaszagú lehelet,

A felnőttek számára ajánlott napi beviteli 55 µg/nap

krónikus esetben hajhullás, a körmök elvesztése, bőrkiütések, a fogak elszíneződése, végső esetben idegrendszeri rendellenességek. Halált heveny szelénmérgezés csak ritkán okozhat; a szelén halálos adagja (5–10 mg/ttkg) (14) táplálék útján egyszerre nem vihető be a szervezetbe *(1. táblázat).*

1. TÁBLÁZAT. *A Se ajánlott napi bevitele (RDA) és a legnagyobb tolerálható mennyisége (UL) összehasonlítása (Forrás: I.)*

TABLE 1. *Comparison of the recommended daily allowance and the upper level of selenium*

Életkor (év)	Napi bevitel (µg Se/nap)	Szeléntűrés (µg Se/nap)
1–3	20	90
4–8	30	150
9–13	40	280
14–18	55	400
19–	55	400

A SZELÉN PÓTLÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI

Ételeink közül a leggazdagabb szelénforrások az állatok belső szervei és a tenger gyümölcsei

Az élelmiszerek szeléntartalma igen változó. A dél-amerikai brazil dió *(Bertholletia excelsa)* szeléntartalma a legnagyobb, darabonként több mint 100 µg-ot is tartalmazhat. Ételeink közül a leggazdagabb szelénforrásnak az állatok belső szervei és a tenger gyümölcsei, majd az állati húsok számítanak. Mivel hazánkban a napi étkezés során bevitt élelmiszerek szeléntartalma nem jelentős, a táplálék mennyiségének növelésével a szelénbevitelt nem lehet növelni. A szelénszükségletünket egyrészt étrendkiegészítőkkel, másrészt szelénnel dúsított élelmiszerekkel lehet fedezni. Étrendkiegészítőkkel az 1980-as évektől pótolhatjuk a szervezetünk számára szükséges tápanyagokat és élettani hatású anyagokat. Napjainkban kapszula vagy tabletta formájában kiválóan hasznosuló termékek állnak rendelkezésünkre. Nagy szeléntartalmú kapszulázott táplálékkiegészítőket már korábban is előállítottak (8), amelyek főként szelenitet, szelenátot, szeleno-metionint, szelénnel dúsított élesztőt vagy nanoszelént tartalmaznak.

A szelénnel dúsított funkcionális élelmiszerekben a szelén természetes formában fordul elő

A szelénnel dúsított funkcionális élelmiszerekben a szelén a természetes vagy ahhoz közeli formában fordul elő (5). Az ilyen, bonyolult technológiával készülő élelmiszerek előállításakor a növénynek vagy az állatnak tápanyag-kiegészítőként adják a szelént, amely több átalakuláson megy át, és éri el természetes formáját. Az átalakulások során a szelén oxidációs állapota megváltozhat, ezért fontos annak nyomon követése, hogy a növényi vagy állati eredetű tápanyag milyen formában tartalmazza azt.

SZELÉNNEL DÚSÍTOTT ÁLLATI EREDETŰ TERMÉKEK ELŐÁLLÍTÁSA

Élelmiszereink többsége kevés szelént tartalmaz, ezért nagy szeléntartalmú funkcionális termékek kidolgozására lenne szükség ahhoz, hogy a táplálékkiegészítők mellett ezen élelmiszerek fogyasztásával is növelni tudjuk Magyarország lakosságának a szelénbevitelét.

Az emelt szeléntartalmú élelmiszerek előállítása viszonylag bonyolult technológiai folyamatokat igényel. Ennek során az állatok takarmányához a szelén valamelyik formáját adagolják, ami a szervezetükben átalakuláson megy keresztül, míg elér egy természetes formát. Mivel az átalakulás folyamán megváltozik a szelén oxidációs állapota, ezért nyomon kell követni azt, hogy milyen formában tartalmazza az állati vagy növényi élelmiszer a szelént.

Szelénkiegészítés hatására a szervezetben található szeléntartalmú enzimek – mint pl. a glutation-peroxidáz – aktivitása nő, a szeleno-metionin beépül a fehérjébe, ezzel biztosítva a szervezet optimális működését.

A TEJ, MINT SZELÉNFORRÁS

A tej, fogyasztásának csökkenése ellenére, alapvető szelénforrásunk, ezért célszerű annak szeléntartalmát növelni. Tejelő tehenek takarmányának szelénnel való kiegészítése lehetővé teszi az emelt szeléntartalmú tej előállítását. Magyarországon a KSH adatai alapján az egy főre eső tejfogyasztás 164,2 liter volt 2016-ban. Ez az előző évekhez képest csökkenő tendenciát mutat, ennek ellenére a tej, mint alapvető táplálék, szelénforrásnak számít az ember számára. A tej szeléntartalma átlagosan 25 µg/l, a tej és a tejtermékek 6–10%-ban járulnak hozzá a napi szelénbevitelhez (6). A szarvasmarhák takarmányába adagolt szelén lehetőséget teremt a tej szeléntartalmának növelésére. A Se-kiegészítés történhet szelénnel dúsított növények etetésével, vagy akár a szervetlen nátrium-szelenit, szerves szeleno-metionin és szeleno-cisztein, vagy szelénnel dúsított élesztő adagolásával. Az adalék kiválasztásánál figyelembe kell venni, hogy a kérődző állatok bendőjében a szelenit oldhatatlan szeleniddé vagy elemi szelénné redukálódhat. A hidrogén-szelenid gáz formájában a bendő- és bélgázokkal, az elemi szelén pedig a bélsárral távozik. Célszerű a szerves formát előnyben részesíteni, mert hatékonyabb a felszívódása, mint a szervetlen formáé (3).

ANYAG ÉS MÓDSZER

SAJÁT VIZSGÁLATOK

A szerzők szarvasmarhák takarmányának szelénkiegészítésével a tej szeléntartalmát kívánták megemelni

Kísérletünkben szelénes tejet szerettünk volna előállítani szarvasmarhák takarmányának szelénnel történő kiegészítésével. A megvalósításához egy olyan takarmánykiegészítőt választottunk, amely könnyen hozzáférhető a magyar piacon és a szelént szerves formában tartalmazza. Így esett a választásunk egy szeleno-metionin tartalmú „SelPlex-2300” élesztőre, amelyhez hordozóanyagként, a könnyebb adagolhatóság érdekében, kukoricadarát kevertünk. A keverék szemcsenagyság- és a széneloszlása szerint homogénnek tekinthető, adagolása a takarmányhoz az általunk készített adagolókanál segítségével történt. Az így takarmányozott tehenek szelénes tejéből a Codex Alimentarius Hungaricus 2-51. irányelvének (I_2) figyelembevételével tejtermékeket (joghurt, gomolya, orda, félkemény sajt, túró, savó) állítottunk elő.

A vizsgálatba három Szimentáli jellegű szarvasmarhát vontak be

Előkísérletünkbe három Szimentáli jellegű szarvasmarhát vontunk be. Mindhárom tehén második laktációs periódusban termelt, átlagos tejtermelésük 4000–5000 liter volt, a tejelő időszakban széna és kukoricaszilázs alaptakarmányon tartva. A kísérlet során mértük az alaptakarmány Se-tartalmát, majd további szelénkiegészítést végeztünk szelénes élesztővel. A naponta elfogyasztott alaptakarmány 0,42 mg szelént tartalmazott. Két héten keresztül 1 mg/tehén/nap, majd további két hétig 2 mg/tehén/nap mennyiségben adagoltunk hozzá megemelt szelén-tartalmú élesztőt *(2. táblázat)*.

Két héten keresztül 1 mg/tehén/nap, majd további két hétig 2 mg/tehén/nap mennyiségben kaptak szelénkiegészítést

A kísérlet során a mintákat minden héten egyszer vettünk a teljesen kifejt tőgy elegytejéből. A szelénetetést megelőző két hét alatt is vettünk mintákat, amelyet kontrollnak tekintettünk. A mintákat –25 °C-ra lefagyasztottuk, és mélyhűtőben tároltuk a vizsgálatra történő előkészítésig.

A kontroll és a maximális szelénbevitelkor fejt tejből hőkezelés után tejtermékeket állítottunk elő. A Magyar Élelmiszerkönyv 2-51. sz. irányelv: Tej és Tejtermékek (I_2) alapján készítettünk joghurtot, friss sajtot (gomolyát), félkemény sajtot, túrót és ordát, és vizsgáltuk a savó összetételét is. Sajtkészítéskor a tejet 63 °C-on történő 30 perces hőkezelés után 38 °C alá hűtöttük, majd sajtkultúrát és természetes tejoltót adtunk hozzá. Mivel elemanalitikai vizsgálatot

Mérték a kifejt tej és a belőle készített különféle tejtermékek szeléntartalmát

végeztünk, ezért plusz kalciumot nem adunk a tejhez. Az alvadékot akkor kezdtük el felvágni, mikor az már „porcelánosan" tört. Az aprítást lassú kevergetés mellett végeztük, hogy a savóleadás jobb legyen. Amikor az alvadékok már rizsszem nagyságúak voltak formákba szedtük. A félkemény sajtnál rozsdamentes acélformákat használtunk, és a sajtkorongokat sűrített levegős sajtpréssel a nyomást fokozatosan emelve, maximálisan 0,02–0,03 kg/cm^2 erősséggel préseltük. A gomolya esetében műanyag formákat használtunk és a sajtot nem préseltük. A sajtokat 20%-os sófürdőben mérettől függően egy alkalommal megfordítva 12–24 órán át sóztuk.

2. TÁBLÁZAT. *A takarmányhoz adagolt szelénkiegészítés mértéke a kísérlet alatt*

TABLE 2. *Rate of selenium supplementation added to the basal diet*

Kísérlet hete	Szelénkiegészítés (mg) tehén/nap
1–2	0
3–4	1
5–6	2

Az ordát a gomolyasavóból az alábbi módon készítettük. A savót egy fazékban lassan melegítve 95 °C-ig hevítettük, majd hozzáadtunk 1 evőkanál citromsavat. A kiváló pelyhes csapadékot (savófehérje) habszűrő kanállal elválasztottuk, majd lecsöpögtettük. Joghurt készítése esetén 95 °C-on 10 percig hőkezeltük a tejet, majd 35 °C-on beoltottuk, és 16 órán át hőn tartottuk. A mintákat a mérésig fagyasztva tároltuk.

A tej és tejtermékek szeléntartalmát tömény salétromsavas és hidrogén-peroxidos nedves roncsolás után induktív csatolású plazma tömegspektrométerrel határoztuk meg. A módszerrel összes-szeléntartalmat mértük (11).

EREDMÉNYEK ÉS MEGVITATÁS

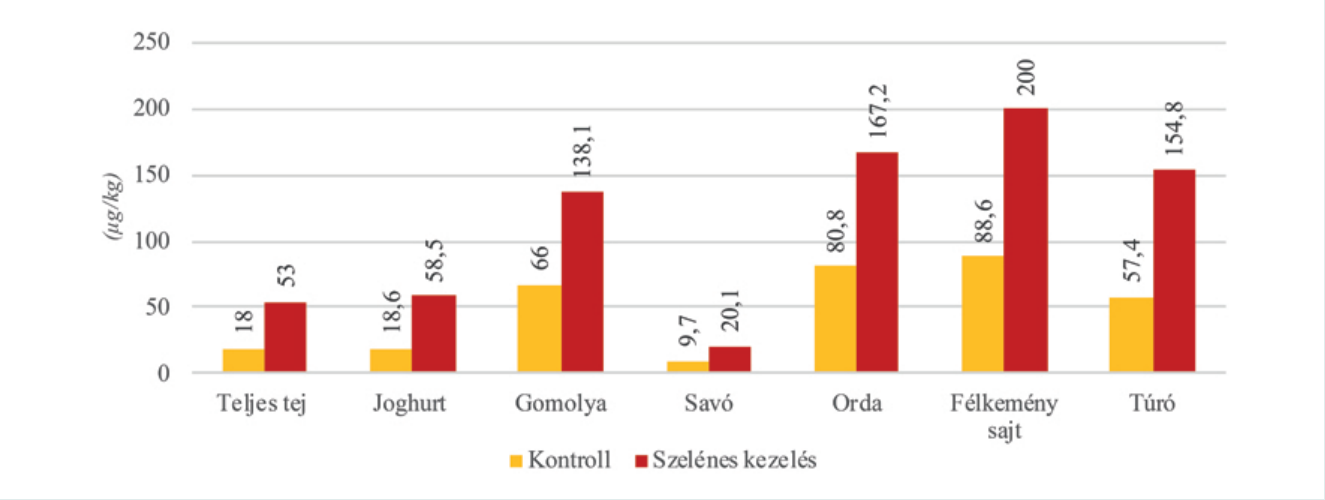
A tejben a Selplex-2300-at tartalmazó takarmánykiegészítés hatására történt szeléntartalom-változásokat a *3. táblázat* szemlélteti. A kontroll csoport (1–2 hét) teje 18 µg/kg szelént tartalmazott, ami már 1 mg adagolásakor majd duplájára, 31 µg/kg-ra nőtt, míg a 2 mg-os kiegészítés után megháromszorozódott (53 µg/kg).

3. TÁBLÁZAT. *A Se ajánlott napi bevitele (RDA) és a legnagyobb tolerálható mennyisége (UL) összehasonlítása (Forrás: I[7])*

TABLE 3. *Comparison of the recommended daily allowance and the upper level of selenium*

Kísérlet hete	Napi szelénbevitel (mg/tehén)	A tej szeléntartalma (mg/kg)
1–2	0,42	0,018
3–4	1,42	0,031
5–6	2,42	0,053

Az *Ábrán* sárga színnel a kezelés előtt vett kontroll mintából készült termékek, míg bordó színnel a 2 mg-os kiegészítés alatt fejt tejből készült tejtermékek szeléntartalma látható.



ÁBRA. *Tejtermékek szeléntartalma*

FIGURE. *The selenium content of the dairy products*

A kezelés alatt készült tejtermékek több mint kétszer annyi szelént tartalmaztak, mint a kezelés előttiek

A kezelés alatt készült tejtermékek mindegyike több mint kétszer annyi szelént tartalmazott, mint a kontroll. A tej és a joghurt esetén a növekedés szinte azonos mértékű: a kezelés előtt készített joghurtunk 18,6 µg/kg, míg a kezelt tejből készült 58,5 µg/kg szelént tartalmazott. A gomolya szeléntartalma 66,0 µg/kg-ról 138,1 µg/kg-ra emelkedett a kezelés hatására, ami több mint kétszeres növekedést jelentett. A gomolyagyártás után visszamaradt savó is jelentős mennyiségben tartalmaz szelént (kontroll: 9,7 µg/kg, kezelt: 20,1 µg/kg), kb. feleannyit, mint a kiindulási tej szeléntartalma. Ezt vagy ordagyártásra vagy állatok takarmányozására lehet felhasználni. Az orda és a félkemény sajt esetében is hasonló a tendencia, mindkét termék esetén a szeléntartalom kétszeresére nőtt. A kontroll orda szeléntartalma 80,8 µg/kg, a szelénes kezelés alatt 167,2 µg/kg volt. A félkemény sajtban a szelén mennyisége a kezelés hatására 88,6 µg/kg-ról 200 µg/kg-ra nőtt. A túrónál a növekedés 170%-os volt: a kontroll termékben 57,4, míg a szelénes takarmánykiegészítés adagolásakor 154,8 µg/kg-os szeléntartalmat mértünk.

A túró esetében a növekedés 170% volt

KÖVETKEZTETÉS

A múlt században még mérgezőnek tartott szelénről kiderült, hogy az élethez elengedhetetlen esszenciás nyomelem. Magyarország talajainak nagy része szelénhiányos, ezért az ott termelt élelmiszerek is szelénben szegények. A szelénszükségletünk kielégítésére táplálékkiegészítőket vagy nagy szeléntartalmú funkcionális élelmiszereket kellene fogyasztanunk, mert a tartósan szelénhiányos táplálkozás növeli a szív és érrendszeri megbetegedések, szervműködési zavarok és egyes daganatok kialakulásának esélyét. Az állatoknak adagolt takarmányban adott szelénkiegészítés hatására a tej szeléntartalma 18 µg/kg-ról 53 µg/kg-ra emelkedett. A szeléntartalom a tej feldolgozása során nem vész el, a tejtermékekben is megtalálható. A 2 mg-os kiegészítéskor készített tejtermékek szeléntartalma a következőképp alakult: joghurt 58,5 µg/kg (kontroll: 18,6), gomolya 138,1 µg/kg (kontroll: 66,0), félkemény sajt 200 µg/kg (kontroll: 88,6), túró 154,8 µg/kg (kontroll: 57,4). A savó szeléntartalma a kiegészítés hatására 9,7 µg/kg-ról 20,1 µg/kg-ra emelkedett. Véleményünk szerint az ily módon előállított tej, joghurt, sajtok és túró alkalmasak lehetnek a szervezet szelénstátuszának javítására.

A szelénkiegészítés jelentősen megnövelte a tej és a tejtermékek szeléntartalmát

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A publikáció elkészítését az EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00008 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

1. Ani, C. – Grantham-McGregor, S. – Muller, D.: Nutritional supplementation in Down syndrome: theoretical considerations and current status. *Dev. Med. Child Neurol.*, 2007. 42. 207–213.

2. Beilstein, M. A. – Whanger, P. D.: Selenium containing proteins in higher primates. *J. Nutr.*, 1986. 116. 706–712.

3. Bokori J. – Gundel J. – Herold I. – Kakuk T. – Kovács G. – Mézes M. – Schmidt J. – Szigeti G. – Vincze L.: *A takarmányozás alapjai*. Budapest, Mezőgazda kiadó, 2003. 203.

4. Burke, M. P. – Opeskin, K.: Fulminant heart failure due to selenium deficiency cardiomyopathy (Keshan disease). *Med. Sci. Law*, 2002. 42. 10–13.

5. Csapó J. – Albert Cs. – Csapóné Kiss Zs.: *Funkcionális élelmiszerek*. Kolozsvár, Scientia Kiadó, 2016. 216.

6. Csapó J. – Csapóné Kiss Zs.: *Tej és tejtermékek a táplálkozásban*. Budapest, Mezőgazda Kiadó, 2002. 464.

7. Cser M. Á. – Sziklai-László I.: A szelén szerepe a humán medicinában. In: Cser M. Á. – Sziklai-László I. (Szerk.): *A szelén szerepe a környezetben és egészségvédelemben*. Budapest, Frag Bt., 1998. 139. 28–46.

8. Eszenyi, P. – Sztrik, A. – Babka, B. – Prokisch, J.: Elemental, nano-sized (100-500 nm) selenium production by probiotic lactic acid bacteria. *Int. J. Biosci. Biochem. Bioinforma.*, 2011. 1. 148

9. Gómez-Ariza, J. L. – Pozas, J. A. et al.: Speciation of volatile forms of selenium and inorganic selenium in sediments by gas chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.*, 1998. 823. 259–277.

10. Gondi, F. – Pantó, G. – Fehér, J. – Bogye, G. – Alfthan, G.: Selenium in Hungary. The rock-soil-human system. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1992. 35. 299–306.

11. Kovács B. – Csapó J.: *Az élelmiszervizsgálatok műszeres analitikai módszerei*. Debrecen, 2015. 255.

12. McSheehy, S. – Yang, W. et al.: Speciation analysis of selenium in garlic by two-dimensional high-performance liquid chromatography with parallel inductively coupled plasma mass spectrometric and electrospray tandem mass spectrometric detection. *Anal. Chim. Acta*, 2006. 421. 147–153

13. Molnár J.: A szelén antioxidáns hatásai és a szelénellátottság kérdései. *Orvosi Hetilap*, 2013. 154. 1613–1319.

14. Olson, O. E.: Selenium toxicity in animals with emphasis on man. *J. Am. Coll. Toxicol.*, 1986. 5. 45–70.

15. Reilly, C.: Selenium: A new entrant into the functional food arena. *Trends Food Sci. Tech.*, 1998. 9. 114–118.

16. Ungvári É.: *Nanopartikuláris szelénkészítmények farmakológiai vizsgálata – új lehetőségek a szelénpótlás területén*. Debreceni Egyetem Gyógyszerészeti Tudományok Iskola, Debrecen. 2015. 17–22.

17. Weeks, B. S. – Hanna, M. S. – Cooperstein, D.: Dietary selenium and selenoprotein function. *Med. Sci. Monitor*, 2012. 18. RA127–RA132.

18. I_1: *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids* https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225472/

19. I_2: *Codex Alimentarius Hungaricus 2-51.* https://www.mvh.allamkincstar.gov.hu/documents/20182/213643/1_8/9fd51502-20e1-41cf-b722-c860166d4206

Közlésre érk.: 2018. márc. 26.

AKADÉMIAI BESZÁMOLÓK

Virológia és immunológia

A Virológia és immunológia szekcióban a tudományos vitát Harrach Balázs és Kaján Győző vezették le.

Az első előadást Drén Csaba tartotta, társszerzője Drén Éva volt. Előadásuknak a „Marek József hatása a virológiára" címet adták. Marek József 150 éve született szegény földműves családban (1868, Vágszerdahely, ma Horná Streda, Szlovákia). Iskolai tanulmányait kitűnő eredménnyel végezte, beleértve a Magyar Királyi Állatorvosi tanintézetben folytatottakat is, ahol 1892. november 5-én megkapta állatorvosi oklevelét. Hamarosan klinikai segédtanárrá nevezték ki és szakmai fejlődése érdekében a berni egyetemre küldték (1897–98), ahol a filozófiai fakultás rendes hallgatójaként bölcsészdoktori oklevelet szerzett (1898). 1898 szeptemberétől Hutÿra Ferenc mellett dolgozott, majd 1901-től nyilvános rendes tanárként vezette a belorvostani tanszéket és belklinikai intézetet 1935-ig. Klinikai megfigyeléseit, kutatási eredményeit önállóan, vagy társszerzőkkel írt folyóiratcikkekben (154) és több nyelvre lefordított, többszöri kiadást megért állatorvosi szakkönyvekben közölte, amelyek világhírűvé tették már életében. Oktatói és tudományos munkásságát mind a hazai (Magyar Tudományos Akadémiai tagság: 1918, 1938) mind a nemzetközi tudományos közösség számos formában elismerte. Ma leggyakrabban hivatkozott cikke egy, szakmai pályafutása korai szakaszában (1907) a szárnyasok ideggyulladását és annak részletes kórszövettanát leíró cikke (Polyneuritis kakasokban, Állatorvosi Lapok, 1907. XXX. 26. 315–18; Multiple Nervenentzündung (Polyneuritis) bei Hühnern, Deutsche Tierärztliche Wochenschrift, 1907. 30. 417–421). A betegséget tiszteletére ma is Marek-betegségnek (MB, Marek's diseases, MD), a kórokozót Marek-betegség vírusának (MBV, MDV, *Mardivirus*, GaHV2) hívják, amely a *Herpesviridae* család, *Alphaherpesvirinae* alcsaládjába tartozik és számos különleges tulajdonsággal (onkogén) rendelkezik. Minden házityúk fogékony a fertőzés iránt, a klinikai betegség kialakulását azonban számos tényező befolyásolja (a vírus patogenitása, az állat genetikai adottsága, immunkompetenciája és kora a fertőződéskor). Az MTA Állatorvos-tudományi Kutatóintézetében több MBV-t izoláltak (vakcinaként alkalmas változatokat is). Elkülönítő kórjelzésre alkalmas immunhisztokémiai módszert dolgoztak ki. Az MB ellen kifejlesztett, nem „sterilizáló" vakcinák (a betegség kialakulása ellen védenek, a fertőzéssel szemben nem) csak járványvédelmi intézkedésekkel és ellenállóbb fajták kitenyésztésével csökkentik az MBV okozta

gazdasági veszteségeket. Paradox módon, a hatékony védekezés ellenére, egyre virulensebb MBV-változatok alakulnak ki, ami a védekezés további javítását igényli. Ebből fontos következtetést lehet levonni a fertőző betegségek elleni védekezés további tökéletesítésére.

A következő előadó Olasz Ferenc volt, társszerzői pedig Mészáros István, Bálint Ádám, Locsmándi Gabriella, Bányai Krisztián, Marton Szilvia és Zádori Zoltán. Az előadás a „Magyarországi afrikai sertéspestis vírus szekvenciájának genetikai elemzése" címet viselte. Az afrikai sertéspestis (ASP) az egyik legnagyobb elhullási aránnyal járó sertésbetegség: a magas virulenciájú törzsek közel 100%-os halálozást okoznak. Az ASP-t először Kenyában írták le 1921-ben, az első európai esetet Portugáliában regisztrálták 1957-ben. Az afrikai sertéspestis vírus (ASPV) 2007-ben jelent meg a kelet-európai térségben, először Grúziában, majd onnét Oroszországon keresztül terjedt Közép-Európa felé; Magyarországon először 2018-ban azonosították elhullott vaddisznókból. Az ASPV az *Asfarviridae* családon belüli *Asfivirus* nemzetség egyetlen tagja, nagyméretű, burkos vírus, átlagos átmérője 200 nm. A genomja egy duplaszálú, lineáris, 190 kilobázis hosszúságú DNS. Ismereteink szerint több mint 200 fehérjekódoló szakaszt tartalmaz. Az ASPV-t szerotípusokba és genotípusokba sorolhatjuk. A szerotípust főleg két gén határozza meg, az EP153R és az EP402R, a genotípusos-besorolás a B646L gén szekvenciája alapján történik. A genom variábilis régióiban található multigene family (MGF) gének szerepet játszanak a patogenitás és a virulencia kialakításában. A szerzők célja egy hazánkban izolált ASPV-törzs teljes genomjának szekvenciameghatározása és genetikai jellemzése volt. A fertőzött szervdörzsöléket 1 ml-nyi, sertés eredetű alveoláris makrofágokat (PAM) tartalmazó RPMI-1640 tápoldatban inkubálták, majd a felülúszóból három nap múlva DNáz-os és RNáz-os kezeléssel eltávolították a sertésgenomból származó nukleinsavakat. Ezt követően Roche High Pure Viral Nucleic Acid kittel tisztították a virális DNS-t. Ennek mennyiségét a mintában aspecifikus DNS-amplifikációval (REPLI-g Mini Kit) növelték, majd a szekvenálást Ion Torrent PGM platformon végezték. A kapott szekvenciák illesztése a Geneious szoftverrel történt. A kapott szekvenciát (ASFV_HU_2018) összevetették a GenBankban elérhető összes, teljes ASPV-nukleotid-szekvenciával. A szekvenált izolátum a 2-es genotípusba tartozik, és 99% egyezést mutat a Grúziából, Észtországból és Lengyelországból származó törzsekkel (Georgia 2007/1, ASFV/POL/2015/Podlaskie, Estonia 2014). Az ASFV_HU _2018 EP153R, EP402R és B646L génjeiben nem található mutáció a Georgia 2007/1 szekvenciájához képest. A filogenetikai elemzésekre használt A238L és KP177R gén szekvenciái is teljesen megegyeznek az első kelet-európai izolátuméval (Georgia 2007/1). Viszont a változékony MGF-géncsaládban számos eltérés azonosítható. Egy deléció található a MGF 360-1L génben és egy frameshift a MGF 360-16R génben. Ezek a változások nincsenek jelen Georgia 2007/1-ben, de pontosan megegyeznek a 2015-ben izolált lengyelországi törzsben (ASFV/POL/2015/Podlaskie) megjelent mutációkkal. Megállapították, hogy az ASFV_HU_2018 közeli rokona a Grúziában azonosított ASPV-nek (Georgia 2007/1). A vírus konzervatív génjeiben nem található változás, a mutációk többsége a változékony MGF-génekben azonosítható. Ezen genetikai jellegek alapján az ASFV_HU_2018 a GenBankban elhelyezett ASPV-izolátumok szekvenciái közül a lengyelországi ASFV/POL/2015/Podlaskie-val mutatja a legszorosabb rokonságot. Az előadást követő tudományos vita során felmerült, hogy mely genomi régió alkalmas leginkább a törzsek elkülönítésére. Az előadó válaszában a terminális 30–40 kb hosszúságú szakaszt jelölte meg.

A harmadik előadást Tamás Vivien tartotta „Új adeno-asszociált vírusok azonosítása sertésekből génterápiás alkalmazásokhoz" címmel, társszerzői Mészáros István, Bálint Ádám, Szűcs Gábor és Zádori Zoltán voltak. A génterápiában leggyakrabban használt virális vektorok közé tartoznak az adeno-asszociált vírusok (AAV), azonban génterápiában való alkalmazásukat megnehezíti, hogy embereknél a populáció nagy része már rendelkezik humán AAV elleni ellenanyagokkal. A sertésekben található AAV-k viszonylag jól képesek az emberi retinasejteket transzdukálni, és a humán populációkban ellenük általában nem találhatóak ellenanyagok. Az AAV-k egyik jellemző tulajdonsága, hogy ún. helper vírusok (adeno- vagy herpeszvírusok) nélkül nem tudnak replikálódni *in vitro*. Jelenleg nincsenek megbízható adataink arról, hogy az AAV-k kizárólag helper vírusok jelenlétében tudnának szaporodni *in vivo*, ezért az AAV-k életciklusának jobb megértéséhez további kutatások szükségesek. A szerzők célja egyrészt az AAV és helper vírusai kapcsoltságának vizsgálata házisertés- és vaddisznó-állományok vérmintáiban, másrészt pedig ezekből a vizsgálatokból kiindulva olyan új sertés AAV (poAAV) változatok kiszűrése, amelyek génterápiás vektorként alkalmasak lehetnek retinális örökletes betegségek kezelésére. Az AAV, továbbá az adeno- és herpeszvírusok előfordulásának vizsgálatára PCR-reakciót használtak. Az adeno- és herpeszvírusok kimutatását kétkörös diagnosztikai PCR-rel végezték a szakirodalom alapján, az AAV-k detektálására pedig saját tervezésű primereket használtak. A vizsgálati anyagot sertés- és vaddisznóvérsavókból

kivont DNS-minták szolgáltatták. Az új génterápiás vírusvektorokhoz szükséges plazmid létrehozásához az új változatok diagnosztikai PCR-rel történő azonosítása után először átfedő darabokban amplifikálták a mintákból a teljes VP1 gént, majd az egyesített (joining PCR) VP1 szakaszokat AVV2 alapú plazmidokba klónozták. Összesen 312 vaddisznó és 192 házi sertés mintán végeztek diagnosztikai vizsgálatot AAV-ra. A vizsgált vaddisznó minták között 28 bizonyult pozitívnak helper vírusra. Az AAV és helper vírusai előfordulásának összefüggését csak a vaddisznómintákban tudták statisztikailag vizsgálni, mivel a házisertésminták között mindössze 1 AAV-pozitívat találtak, míg a vaddisznó minták között 7-et. A statisztikai elemzés (Fisher-egzakt teszt, Barnard-próba) szoros összefüggést mutatott ki a helper vírusok és az AAV-k virémiás előfordulása között. Hat újonnan azonosított AAV-változatból sikerült szekvenciát kinyerni. Eddig háromból sikerült génterápiás vektorhoz szükséges rekombináns plazmid konstrukciókat előállítani. Az új AAV-változatok transzdukciós hatékonyságát jelenleg egerek retináján vizsgálja a nápolyi egyetemen dr. Auricchio csoportja. Diagnosztikai vizsgálataik alapján kijelenthető, hogy vaddisznóban a helper vírusokkal fertőzött állatok között nagyobb valószínűséggel találunk AAV-pozitív egyedeket. Megállapították, hogy a vaddisznók kiváló forrásként szolgálhatnak új AAV változatok azonosítására, amelyekből várakozásaik szerint hatékony génterápiás vektorok készíthetők. A vita során a kérdések főleg az AAV független, helper nélküli szaporodására vonatkoztak. Zádori Zoltán válaszában rávilágított, hogy a Derzsy-betegség vírusának *in vitro* önálló szaporodásáról van adat, de jelen kísérletek inkább bevezető jellegűek, amelyeknek célja feltárni ezt a lehetőséget. Benkő Mária a felől érdeklődött, hogy esetleg adeno- és herpeszvíruson kívül más helpervírus is szerepet játszhat. Zádori doktor szerint bármilyen magban szaporodó vírus betöltheti ezt a funkciót.

Ezután ismét Olasz Ferenc következett, előadásának címe „Magyarországról származó teljes sertés légzési és reproduktív szindróma vírus (PRRSV) szekvenciák genetikai elemzése" volt, társszerzői Mészáros István, Bálint Ádám, Bányai Krisztián, Marton Szilvia és Zádori Zoltán. Magyarországon 1995-ben jelent meg a PRRSV. A 2000-es évek közepére a PRRSV fertőzöttség mértéke elérte a nagylétszámú állományokban a 20–25%-ot, és egy genetikailag és virulenciáját tekintve is rendkívül változatos PRRSV-populáció alakult ki hazánkban. A komoly gazdasági károk következtében 2014-ben a Nemzeti PRRS Mentesítési Program keretében megkezdődött a sertésállományok szervezett mentesítése a betegségtől. A szerzők diagnosztikai célból az ország különböző megyéiben található sertéstartó telepekről vérsavó mintákat kaptak, hogy megállapítsák a PRRSV fertőzöttség mértékét és a pozitív mintákból vírust izoláljanak. A vérsavó mintákból QIAamp cador Pathogen Mini Kittel vonták ki a nukleinsavat, majd a PRRSV fertőzöttségüket OneStep RT-PCR kittel, diag_F (GAATGGCCAGCCAGTCAATC) és diag_R (TCGCCCTAATTGAATAGGTGACT) primerpárral határozták meg. A filogenetikai elemzéshez szükséges ORF5 gént ORF5EU-uniF (CAATGAGGTGGGCYACAACC) és ORF5EU_uni_R2 (GGGCAGGGGCCAGAAT GTAT) primerpárral sokszorosították, majd szekvenáltatták. A vérsavó felülúszókból 100 µl-t sertés alveoláris makrofágokat (PAM) tartalmazó 1 ml RPMI tápoldatban inkubáltak, majd 3 nap elteltével ebből a QIAamp Viral RNA Mini Kittel kivonták a virális RNS-t, amelyet DNS-sé random primerek segítségével Superscript III enzimmel írtak át. Az új generációs szekvenálás 316-os szekvenáló chipen Ion Torrent PGM platformon történt. A szekvenciák illesztését a Geneious szoftverrel végezték. A filogenetikai elemzésekhez a Mega6 szoftvert alkalmazták. A rekombinációs események felderítése céljából, az izolátumokat egymáshoz és a két legközelebbi ismert rokonukhoz hasonlították SimPlot elemzéssel. 2016-ban 72 sertéstartó telepről származó mintát teszteltek, ebből 46 bizonyult PRRS vírusra pozitívnak. Összesen 60 darab pozitív mintából sikerült részleges ORF5 szekvenciát kinyerni. A szekvenciaadatok fényében kiválasztották azokat a vérsavómintákat, amelyekben található PRRSV-k egymástól eltértek. Öt izolált vírusnak határozták meg a teljes nukleotidszekvenciáját. Az ORF5-szekvenciák alapján felállított filogenetikai törzsfán két törzset (HU19401, HU19483) a 3D kládba, másik kettőt (HU18755, HU18861) a 3F-be, továbbá a HU24924 törzset az 1G-be sorolták. A GenBankban található legközelebbi rokon vírustörzsnek a Lelystad-vírus bizonyult. Az izolátumok közül a legnagyobb nukleotidegyezést a Lelystad vírussal a HU19401 mutatta (88,1%) a legnagyobb különbséget a HU18755, az egyezés mértéke csak a 84,7% volt. Megállapították, hogy a HU18755 és a HU18861 rekombináns vírus, és valószínűsíthető, hogy a HU19401 is hordoz egy rekombináns fragmentet. Magyarországon genetikailag változatos PRRSV-törzsek fordulnak elő, amelyek egy része szekvenciaszinten akár 14%-kal is eltérhet az eddig ismert teljes szekvenciáktól. A nagy számban talált rekombinánsok jelenlétének egyik magyarázata az lehet, hogy a magyar sertéstelepek egy részében különböző forrásokból többféle törzs is jelen van. Ezt az elméletet az is erősíti, hogy 11 olyan gazdaságot találtak a 46-ból, amelyekben két egymástól eltérő törzset is észleltek ORF5 szekvenciák alapján. A munkát az NKFI K-119381 pályázat támogatta. A vita során Harrach

Balázs a felől érdeklődött, hogy esetleg más bioinformatikai módszerekkel is vizsgálták-e a rekombináció előfordulását, és erre megerősítő választ kapott.

Az ötödik előadó Mészáros István volt, társszerzői Olasz Ferenc, Bálint Ádám, Erdélyi Károly valamint Zádori Zoltán. Előadásuk a „Házikacsa *(Anas platyrhynchos domestica)* eredetű sejtvonal létrehozása és fogékonyságának vizsgálata influenza A és B vírusra" címet viselte. Az influenza A vírus szegmentált, egyszálú RNS genommal rendelkező, burkos vírus. A felszíni glikoproteinek antigenitása alapján 18 hemagglutinin és 9 neuroaminidáz szubtípusa különíthető el, amelyek szinte az összes lehetséges variációban előfordulhatnak. A szubtípusok az antigenitás mellett patogenitásukban is különbözhetnek, azonban közös tulajdonságuk, hogy mind fenntarthatók házityúk embrionált tojásban. Az embrionált tojások hátránya, hogy bizonyos mezei izolátumok kis hatékonysággal replikálódnak bennük, így kimutatásuk is nehézkes. További nehézség, hogy sorozatpasszálás esetén a vírus adaptálódik a tojáshoz: a folyamat során mutációk keletkeznek a hemagglutinin génjében, megváltoztatva a fehérje glikolizációs mintázatát, antigenitását. A fenti okok miatt az influenza A vírus fenntartásához számos immortalizált sejtvonalat használnak. Közülük a Vero-t mind a vírusizolálásnál, mind a vakcinagyártásban széleskörűen használják, habár számos hátránya is van (pl. lassú virális ciklusidő, alacsony titer). A szerzők célja volt egy új, házikacsa eredetű sejtvonal létrehozása virológiai vizsgálatokhoz, valamint ennek fogékonyságának vizsgálata influenza A és B vírusra. Házikacsa-embriókból eltávolították az petefészkeket, a sejteket tripszines emésztéssel elválasztották egymástól, majd tápfolyadékban tenyésztették. A konfluens tenyészeteket 3 naponta passzálták. Madár eredetű H1N1, H3N8, H5N1, H5N2, H5N9, H7N1 és H10N4-es szubtípusok véghígításával, immunofluoreszcens festéssel meghatározták az izolátumok titerét az általuk létrehozott DuO240 és Vero sejteken. Az eredményekből következtettek a sejtvonalak érzékenységére. Két humán influenza A vakcinatörzzsel (MS01/17 NYMC X-275 (H1N1) és MS-03/18 IVR-186 (H3N2)), valamint egy influenza B vakcinatörzzsel (MS-05/18 NYMC BX-69A) végzett fertőzés után a fertőzés 72. órájában hemagglutinációs teszttel meghatározták a termelődött vírusok mennyiségét (HA-titer). A házikacsa eredetű sejteket sikeresen immortalizálták: jelenleg a 90. passzázst tartják fenn belőle (2018.12.06.-i adat). A madár eredetű mezei izolátumokkal végzett fertőzések során a DuO240 sejtvonal az összes vizsgált szubtípussal fertőzhetőnek mutatkozott. Minden izolátumból magasabb véghígításban detektáltak vírust a DuO240-en mint a Vero sejteken. A különbség, szubtípustól függően egy és három nagyságrend között változott. A vakcina törzsekkel végzett kísérletek során az X-275 és az IVR-186-os törzsekkel 32, ill. 16-os HA titert értek el, míg a BX-69A törzzsel 128-as HA titert. A DuO240-es sejtvonal alkalmasnak bizonyult az összes általuk vizsgált madáreredetű influenza törzs izolálására. A véghígítási vizsgálatok alapján az összes izolátumra érzékenyebb volt, mint a Vero-sejtvonal. Ez a nagyfokú érzékenység alkalmassá teheti a vírusdiagnosztikai használatát a gyakorlatban. Ugyanakkor további vizsgálatok szükségesek a termelődött vírusok mennyiségének meghatározására. A HA-titerek alapján a DuO240-es sejtvonalon viszonylag nagy titerben szaporítható a három általuk vizsgált humán influenza vakcinatörzs, ami arra utal, hogy további fejlesztések után a sejtvonal alkalmas lehet a vakcinagyártásban alkalmazott embrionált tojások kiváltására. Az előadás után Benkő Mária a felől érdeklődött, hogy a sejtek milyen arányban oszthatók passzázs során, és erre az 1:5 arányt kapta válaszban. Drén Csaba kérdése pedig arra vonatkozott, hogy a sejtvonal kommersz vagy SPF-kacsából ered-e, és erre Mészáros István a kommersz kacsát jelölte meg. Drén Csaba szerint ez esetben vizsgálni kéne a sejteket vertikálisan terjedő vírusok jelenlétére, különösen annak tükrében, hogy a sejtek ilyen sokáig osztódnak, immortalizáltnak tűnnek.

Szeredi Levente, „A Schmallenberg vírus szerepe a házi kérődzők vételéseiben" címmel tartott előadást, társszerzői Dán Ádám, Malik Péter, Hornyák Ákos és Jánosi Szilárd voltak. 2011-ben egy új megbetegedés jelent meg Európában, amely tehenekben lázat, hasmenést és tejcsökkenést okozott. A betegséget egy az orthobunya vírusok közé sorolt új vírus, a Schmallenberg vírus (SBV) idézte elő. A későbbiekben a fertőzés vemhes tehenekben és juhokban vetélést és torzfejlődést okozott. A vírus igen gyorsan elterjedt egész Európában. Hazánkban ez első SBV okozta vetélést 2012-ben mutatták ki. A kutatás során azt vizsgálták, hogy a budapesti ÁDI-ban 2011 és 2017 között vizsgált szarvasmarha-, juh- és kecske-vetéléseknél milyen szerepet játszott az SBV fertőzés. Az intézet archívumából összesen 537 esetet választottak ki (387 szarvasmarha, 112 juh és 38 kecske). Ezekben az esetekben részletes kórbonctani, kórszövettani, immunhisztokémiai és PCR-vizsgálatra került sor a hazánkban potenciálisan előforduló vetélést okozó kórokozók valamint az SBV kimutatása céljából. Fertőző eredetű vetélést találtak összesen 160 (30%) esetben, míg nem fertőző eredetű vetélést 11 (2%) esetben állapítottak meg. A vetélési ok 366 (68%) esetben nem vált ismertté. Az eredmények a táblázatban részletezve láthatóak.

Vetélési ok (%)	szarvasmarha	juh	kecske
Baktérium okozta vetélés (negatív baktériumizolálás mellett)	10 (11)	1 (2)	0
Chlamydiaceae	0	33 (57)	4 (31)
Coxiella burnetii	1 (1)	0	0
Escherichia coli	2 (2)	0	0
Leptospira spp.	2 (2)	0	0
Listeria monocytogenes	2 (2)	0	0
Salmonella spp.	2 (2)	0	0
Streptococcus uberis	1 (1)	0	0
Trueperella pyogenes	10 (11)	0	0
Yersinia pseudotuberculosis	0	1 (2)	0
Gomba	4 (5)	0	0
Neospora caninum	6 (7)	0	0
BVDV	4 (5)	0	0
SBV	3 (4)	1 (2)	0
Fertőzésre gyanút keltő	42 (47)	22 (37)	9 (69)
Összesen	89 (100)	58 (100)	13 (100)

A házi kérődzők természetes eredetű vetéléseinél az SBV csak sporadikusan mutatható ki hazánkban. A 160 fertőző eredetű vetélés közül csupán 4 (2,5%) esetben igazolták az SBV jelenlétét, amely messze mögötte marad a baktériumok okozta vetélések előfordulási gyakoriságának (69 eset, 43%). Az SBV-fertőzésből eredő gazdasági kártételben a vetélés okozta kár csak alárendelt szerepet játszik. Az előadás utáni vitában Drén Csaba kifejtette véleményét, amely szerint, ha a vírus ilyen állategészségügyi gondokat okoz, akkor a kórokozónak elterjedtebbnek kell lennie a kimutatottnál, és talán a nem megfelelő mintavételezés okozhatta az alacsony kimutatási százalékot, hiszen a vírus érzékeny a környezeti behatásokra. Az előadó szerint a vírus szerológiailag valóban nagyobb arányban diagnosztizálható, ennek ellenére a megbetegedés ritka. Olasz Ferenc a vírus zoonotikus jellege felől érdeklődött, de negatív választ kapott. Benkő Mária pedig az alkalmazott PCR-módszer jellege felől, amely qPCR volt, a terméket nem szekvenálták.

Ezután Hornyák Ákos tartott előadást „Új juh-adenovírus izolálása és teljesgenom-meghatározása" címmel, társszerzői Szeredi Levente, Doszpoly Andor, Vidovszky Márton és Harrach Balázs voltak. Egy 2017-ben az ÁDI-ba küldött szopós kosbárány hullában baktériumos fertőzéssel szövődött, vírusos fertőzésre jellemző súlyos fokú tüdőgyulladást állapítottak meg. A rutinszerűen alkalmazott PCR-módszerekkel, valamint a szekunder borjúhere sejttenyészeten elvégzett vírusizolálási kísérlettel nem tudták megerősíteni az immunhisztokémia (IHC) által jelzett adenovírus jelenlétét a tüdőből. Végül speciális DNS-polimeráz és IVa2 géneket célzó primerekkel, valamint OA3 juhhere-sejtvonalon sikerült kimutatni egy eddig le nem írt, új juh-adenovírust és így megerősíteni az IHC adenovírus-pozitív eredményt. A részleges polimeráz és IVa2 gén szekvenciák mastadenovírust mutattak, de nem utaltak ismert, közeli rokon adenovírusra. A szövettenyészeten elszaporított juh-AdV-ból kivont DNS szekvenálását Illumina új-generációs (next generation sequencing – NGS) szekvenáló platformon végezték.

A szekvenciák összeillesztését CLC Genomics Workbench programmal végezték, ami két nagy kontigot (összefüggő genom-szekvencia részlet) eredményezett. Az adatok bioinformatikai elemzése (homológia keresés) során egy kisebb folytonossági hiányt azonosítottak a genomszekvencián az 55K gén elhelyezkedésének helyén. Ezt a szakaszt specifikus primerek tervezésével PCR-rel hidalták át, majd „primer séta" módszerrel szekvenálták. A genomvégek (ITR-ek) pontos meghatározása szintén specifikus, a nyert szekvenciák alapján tervezett primerekkel történt. Az így meghatározott AdV genomja 36 206 nt hosszúnak bizonyult és jellegzetes mastadenovírus-genomszerveződést mutatott, tartalmazva a mastadenovírus-specifikus IX-es és V-ös géneket is. Az ITR 93 nt hosszú. A genom 70% GC-arányú, ami meglepően magas százalék. Az általában igen változatos E4 régióban 4 ORF-et találtak, amelyek homológiát mutatnak a bovin adenovírus 3 (BAdV-3) hasonló elhelyezkedésű ORF-jeivel. A szintén nem konzervatív E3 régióban hiányzik a 12,5K gén, ami a legtöbb mastadenovírusban megtalálható, míg a nem mindig jelenlévő U exon azonosítható volt. Az E3 régió csupán egy ORF-et tartalmaz. Ez a méret nem jellemző a többi juh- és szarvasmarha-AdV-ra. Ilyen rövid E3 régiót eddig csak rágcsáló- és denevér-AdV-okban tapasztaltak. Az új juh-AdV hexonszekvenciája meglehetősen hasonlít a juh-AdV-6 hexonjára, amely vírusból csak ez az egyetlen gén ismert. Ugyanakkor, a teljes hexon kb. 95%-os azonossága miatt (míg az antigenitásért elsősorban felelős loop 1 szakasz már csak 81% azonosságot mutat) ez az új izolátum feltehetően új szerotípus is (OAdV-8), bár valószínűleg ugyanabba (a még meg nem alapított) fajba lehet majd besorolni (Ovine mastadenovirus C). Új juh-adenovírust 1983 óta nem izoláltak, sőt nem írtak le PCR-kimutatással sem. Kutatásaikhoz az NKFIH NN128309 sz. pályázata nyújt anyagi támogatást.

A nyolcadik előadó Vidovszky Márton volt, aki Böszörményi Kinga, Surján András, Rónai Zsuzsanna, Dán Ádám és Harrach Balázs társszerzőkkel a „Bovin adenovírus 10 előfordulásának első szekvencia szintű igazolása Európa kontinentális részén" című előadást tartotta. Az elmúlt két évben Magyarország nyugati régiójában található szarvasmarhatelepeken a 4–6 hónapos borjak szórványos elhullásával járó, idült betegség előfordulását tapasztalták. A megbetegedések vezető klinikai tünete az erős, ritkán véres hasmenés volt. Az elhúzódó eseteknél további tünetek, fogyás, gyengeség és levertség is észlelhető volt. Az érintett állatok közül néhány rövid időn belül elhullott, míg a túlélők zöme felépült, de egyes egyedek senyvessé váltak. A kezelő állatorvos külön kérésére adenovírusok (AdV) esetleges jelenlétére is szűrték a vizsgálatra érkezett mintákat. Három elhullott borjú szövetmintája, valamint egy hasmenéses, legyengült egyed bélsármintája PCR-rel AdV-pozitívnak bizonyult. A pozitív minták különböző telepekről származtak. A PCR-termékek nukleotidsorrendjét először közvetlenül, majd molekuláris klónozást követően is meghatározták. A nukleotidszekvenciák elemzése az összes esetben bovin adenovírus (BAdV) egy vagy több típusának jelenlétét igazolta. Három állatban a BAdV-10-ével azonos szekvenciát kaptak. Ezek közül két mintában a BAdV-10 mellett egyidejűleg a BAdV-6 is jelen volt. A negyedik esetben egy eddig csak az Egyesült Államokban (Wisconsinban), szarvasmarhatelepek PCR-es szűrése során kimutatott és leírt AdV-szekvenciával (BAdV-Wa) azonos szekvenciát kaptak. A további, azonos körülmények között elhullott állatok mintáinak szűrése (4 db) negatív eredménnyel zárult. A BAdV-6 előfordulását hazai kérődzőkben már korábban megfigyelték. Ezzel szemben ez a BAdV-10 és BAdV-Wa legelső magyarországi kimutatása. A BAdV-10 prototípus törzsét borjak elhullásával járó enterális megbetegedés kapcsán izolálták Új-Zélandon. Pár évtizeddel később sporadikusan jelentkező, fibrines-véres hasmenés következtében elhullott hízóbikákból további BAdV-10 törzseket izoláltak Észak-Írországban. A BAdV-10 specifikus kimutatására kidolgozott *in situ* DNS-hibridizálási eljárással nagyszabású szűrést hajtottak végre különböző országokból, borjúhasmenéses esetekből származó, archivált szövettani anyagon. E felmérő vizsgálat során kanadai és holland eredetű, paraffinba ágyazott bélminták is pozitívnak bizonyultak BAdV-10-re. Legújabban PCR-rel is kimutatták a BAdV-10 jelenlétet az USA-ban, majd ismét Új-Zélandon. A szerzők jelen vizsgálata képviseli az első, valós időben, nukleotidszekvenciával is alátámasztott BAdV-10 kimutatást Magyarországon, és egyben a kontinentális Európában is. A vírusok szövettenyészeten való izolálására tett kísérletek nem jártak sikerrel. A szerzők az új BAdV típus (BAdV-Wa) további genomrészleteinek szekvenálását és filogenetikai elemzését tervezik a jövőben. A kimutatott BAdV-oknak a hasmenéses megbetegedésekben játszott esetleges oktani szerepének tisztázásához további vizsgálatok szükségesek, mivel jelenlétüket az esetek egy jelentős hányadában nem lehetett igazolni. Kutatásaik anyagi feltételeit az NKFIH NN128309 sz. pályázat biztosította. A vita során felmerült egyéb kórokozók szerepe a megbetegedésekben, mire az előadó válaszában kifejtette, hogy csak virális kórokozók jelenlétét vizsgálták, de valóban valószínűleg összetett oktanú megbetegedéssel állunk szemben.

Tarján Zoltán László „Új hal-herpeszvírus első kimutatása lesőharcsában *(Silurus glanis)*" címmel tartott előadást, társszerzői Eszterbauer Edit és Benkő Mária

voltak. A lesőharcsa (*Silurus glanis*) himlőszerű, proliferatív bőrelváltozásának makroszkópos, fény- és elektronmikroszkópos megfigyeléseken alapuló, első leírása magyar kutatók nevéhez fűződik (Békési és mtsai, 1981), akik feltételezték, hogy a kóroktanban herpeszvírusok játszhatnak szerepet. Ezt azonban a szerzők vizsgálatai előtt molekuláris adatokkal még sehol nem erősítették meg. A munka célja a nemrégiben hazánkban újra felbukkant betegség herpeszvírusos eredetének tisztázása volt. Az elmúlt néhány évben, egy hazai tógazdaságban a két-, ill. háromnyaras harcsák őszi lehalászásakor a testszerte jellegzetes bőrelváltozásokat mutató egyedeket kiselejtezték, és virológiai vizsgálat céljára átadták a kutatócsoportnak. Az elváltozott bőrszövetből vett mintákban PCR segítségével kísérelték meg herpeszvírus jelenlétének kimutatását. Három általános (konszenzus primerekkel működő) PCR-t alkalmaztak, amelyeket a halak és kétéltűek herpeszvírusainak besorolására létesített *Alloherpesviridae* család tagjainak egy-egy megőrzött génjére terveztek. A keletkezett DNS-fragmentumok nukleotidsorrendjét közvetlenül, majd molekuláris klónozás után is meghatározták. Az újonnan nyert szekvenciák alapján újabb PCR-ekhez oligonukleotid primereket terveztek további genomszakaszok kinyerése, ill. szekvenálás céljából. A szekvenciák alapján bioinformatikai módszerekkel filogenetikai elemzéseket végeztek. Makroszkópos vizsgálattal a halak testén változó mértékben kiterjedt, helyenként térképszerűen összefolyó, göbös, proliferatív bőrelváltozások voltak láthatók. A felszínből kiemelkedő, világosszürke, kerek, esetenként hámhiányos, ill. vérzéseket is tartalmazó képleteket a bőrről nem lehetett leválasztani. A belső szervekben nem volt elváltozás. Kórszövettani vizsgálattal az érintett hámszövet hyperplasiáját lehetett megfigyelni. A hal-herpeszvírusok általános kimutatására alkalmas PCR két gén esetében is pozitív eredményt adott, sőt egy harmadik génből véletlenszerűen sikerült kinyerniük egy szakaszt. A homológiakereső program az *Alloherpesviridae* család *Cyprinivirus* nemzetségének tagjaiban leírt vírusokkal jelzett legközelebbi rokonságot. Egy hosszabb (15 kb) genomrészletet is sikeresen felerősítettek a feltételezésük szerint közelebbi két génszakasz között. Ennek szekvenálása jelenleg még folyamatban van. A szekvenciák elemzése egy eddig ismeretlen alloherpeszvírus jelenlétére utalt. A kódolt fehérjék aminosav sorrendje alapján készített törzsfa-rekonstrukciók azt mutatják, hogy az újonnan talált vírus egy új vírusfaj képviselője, amely legközelebbi rokonságban az angolna és a ponty herpeszvírusaival áll. További adatok szükségesek annak eldöntéséhez, hogy a harcsa-herpeszvírus a *Cyprinivirus* nemzetségbe, vagy egy ahhoz közeli, elkülönülő kládba sorolható-e. Két év különbséggel vett mintákban ugyanannak a vírusnak a jelenlétét detektálták. Eredményeik az első molekuláris adatok a leső harcsa herpeszvírusára vonatkozóan. A kutatásaikra benyújtott K17-124511 pályázatot az NKFIH nem támogatta.

Ezután Surján András és Vidovszky Márton előadása következett „Denevérek polyomavírusainak első kimutatása Európában" címmel. A denevérek számos vírus és egyéb kórokozó jelentős rezervoárjai és terjesztői. Az állati és humán szempontból veszélyes vírusok mellett (pl.: Ebola, veszettség, SARS), sok kevésbé jelentős kórokozó hordozói is lehetnek. A tanulmány célja denevér-polyomavírusok kimutatása, diverzitásuk vizsgálata és filogenetikai viszonyaik elemzése volt. A polyomavírusok (PyV) buroknélküli, cirkuláris, kettősszálú DNS-vírusok. Genomjuk mérete kb. 5000 bp, amelyen általában 5–7 gént kódolnak mindkét irányban. Orvosi fontosságukat főképpen tumorindukáló képességük adja. Denevérekben eddig főleg afrikai és ázsiai fajokban vizsgálták jelenlétüket, így a szerzők munkája az első Európában is igazolt PyV jelenlét kimutatása denevérekben. A PyV kimutatására, a vírus protein 1 (VP1) gén egy rövid (kb 250 nt) szakaszát felerősítő kettős (nested) PCR-módszert alkalmaztak. Huszonhárom denevérfaj 65 bélsár- és szervmintáját vizsgálták a degenerált primerekkel. A minták közül 10 bizonyult polyomavírusra pozitívnak (15,4%). Ezek mindegyike simaorrú denevér (Vespertilionidae) minta volt. Hat denevérfajból hét új, ideiglenes PyV típusba sorolható polyomavírus-szekvenciát mutattak ki. Európában elsőként igazolták polyomavírusok jelenlétét denevérekben. A polyomavírusok nagy változatosságot mutatnak. A szerzőknek a VP1 génszakaszon alapuló filogenetikai elemzése alapján az új polyomavírusok leginkább a többi denevér-polyomavírushoz hasonlítanak, de találhatók közöttük humán ill. más főemlős-polyomavírusokkal közeli rokon vírusok is. Mindezek alapján feltételezhető, hogy a polyomavírusok gyakran válthatnak gazdát denevérek és más emlősök között. A denevérek potenciális vírusrezervoár szerepük miatt nagyon érdekesnek bizonyulnak virológiai kutatások szempontjából, így célszerű az európai denevérek további vizsgálata. Az eddig kimutatott vírusok további, lehetőleg teljes genetikai elemzését tervezik. A kapott mintákért köszönetet mondanak dr. Boldogh Sándornak. A kutatásokat anyagilag az NKFIH NN128309 sz. pályázata támogatta. Dénes Béla azt a megjegyzést fűzte az előadáshoz, hogy emberben 100%-os polyomavírus-fertőzöttséget írtak le. Drén Csaba a VP1 fehérje szerepe iránt érdeklődött, és megtudva, hogy ez a fő kapszidprotein, további kérdése arra irányult, hogyan lehet ez ennyire megőrzött, konzervált szekvenciájú. Az előadó válaszában kifejtette, hogy csak az elemzett régiója megőrzött a fehérjének, természetesen változékonyabb része is létezik.

Papp Tibor, Gellért Ákos, Maha D. Abbas, Michael Pees, Volker Schmidt, Annkatrin Neul, J. Matthias Starck és Rachel E. Marschang előadást nyújtott be „Membrán-glükoproteinek feltételezett szerepe különböző genocsoportú ferlavírusok eltérő patogenitásában" címmel. A *Ferlavirus* nemzetség tagjai a hüllők paramyxovírusai (PMV). Ezek világszerte, elsősorban kígyókban előforduló, súlyos légzőszervi és idegrendszeri tünetekkel járó megbetegedést és elhullást előidéző kórokozók. Az eddig leírt izolátumokat, mások rendszerezését folytatva, korábbi közleményeikben 4 genocsoportba sorolták be a szerzők. Az A-, B- és C-csoportok tagjai főképp kígyókból és gyíkokból, valamint kivételesen egy teknősből is kimutathatók voltak; míg az ezektől távolabbi „teknős saját PMV" csoport (T) egyetlen tagja csak teknősből ismert. Munkájuk során a szerzők szerették volna a kígyó–gyík csoportok tagjainak hosszabb genomrészét meghatározva, a származtatott aminosav szekvenciák alapján, fertőzésre kiválasztott vírusok membrán-glükoproteinjeinek (fúziós protein – F, hemagglutinin-neuraminidáz – HN) *in silico* modelljeit elkészíteni. Kíváncsiak voltak, hogy találnak-e olyan a fehérjemotívumokat, amelyek felelőssé tehetők esetleges patogenitási különbségekért. Párhuzamosan egy-egy A-, B- és C-csoportbeli izolátummal ugyanis állatfertőzési kísérletet végeztek német kollégák. Hét kígyó- és két gyík-PMV-izolátum 5.3 kb hosszúságú genomrészletét határozták meg primerséta módszerrel. E szekvenciák alapján SDT-analízissel felállítottak egy javasolt vírusfaj- és genocsoport-demarkációs kritériumot. A 3 genocsoport egy-egy kiválasztott vírusának F és HN fehérjéjéről készítettek többféle részletes szerkezeti modellt és összevetették őket egymással. Az állatfertőzési kísérletek során e 3 vírust összesen 42 gabonasikló bevonásával vizsgálták. Klinikai tünetekből, kórbonctani, kórszövettani, bakteriológiai és EM-eredményekből állt össze a származtatott patogenitási index. A fertőzési kísérletek egyértelmű különbségeket mutattak – kritériumuk alapján – egyazon vírusfaj három eltérő reprezentánsa között. A B-csoport tagja volt a legpatogénebb, míg az A csoportbeli izolátum a legkevésbé. E különbségekért esetlegesen felelőssé tehető eltéréseket mutattak ki a fúziós fehérje furinkötő motívumának környezetében, valamint a HN-fehérje aktív kötőhelyének a szomszédságában is. Hipotézisük, hogy ezek a finom szerkezeti és elektrosztatikai eltérések kapcsolatba hozhatók – a sejtkötődés és membránfúzió eltérő dinamikáján keresztül – a megfigyelt patogenitási különbségekkel, más nemzetségek vírusaiban már leírt jelenség. Jelen nemzetség esetében további *in vitro* kísérletek szükségesek ennek bizonyítására. A németországi szerzők köszönetet mondanak a Deutsche Forschungsgemeinschaft által nyújtott ösztöndíjnak (PE 877/2-2), valamint P.T. a Bolyai Kutatói Ösztöndíj támogatásáért.

Az utolsó előtti előadó Szilasi Anna volt, aki Dénes Lilla, Balka Gyula és Kristin Heenemann társszerzőkkel együtt „Macska retrovírusok magyarországi prevalenciája" címmel tartott előadást. A macskák retrovírusok által okozott fertőzései közül a leukózis vírus (feline leukemia virus, FeLV) és a macska immunhiány vírusa (feline immunodeficiency virus, FIV) okozza világszerte a legnagyobb károkat. Korábban a FeLV-fertőzéshez köthető betegségek okozták a házi macskák körében a legtöbb elhullást, ez mára némileg csökkent. A FIV jelenleg is számos kutatás tárgyát képezi mint az emberi immunhiány vírusa (human immunodeficiency virus, HIV) modellje, mivel sok vonatkozásban nagyon hasonló tulajdonságokat mutatnak. A korábbi adataikat összevetve az újabb mintagyűjtési eredményekkel, összegezték az említett két vírus magyarországi előfordulási prevalenciáját. A kóbor állatokat most is kizárták a mintagyűjtésből. A mintavételre összesen 21 klinikát jelöltek ki az ország egész területéről. A közreműködő praktizáló kollégák a kutatásban részt vevő tünetmentes vagy tünetekkel rendelkező házi macskákból vért vettek, helyben elvégezték a rapid immunomigráción alapuló gyorsteszt (WITNESS® FeLV-FIV, Zoetis), majd a vérmintákat és adatokat beküldték a Patológiai Tanszékre, ahol hagyományos PCR-eljárásnak vetették alá őket. A FIV-pozitív mintákat genetikai szekvencia-analízisre küldik filogenetikai rendszerbe illesztésük végett, előzetes adatok már itt is rendelkezésre állnak. A közel 400 vérminta gyorsteszt és PCR-eredményeinek statisztikai elemzése folyamatban van, amellyel megtudják a két vírus magyarországi prevalenciáját a tulajdonossal rendelkező házi macska populációra vonatkoztatva. Kutatásuk fő célja, hogy feltérképezzék a FeLV és FIV elterjedtségét, és a különböző altípusok megoszlását Magyarországon, eredményeik így hasznos információt nyújtanak majd mind a kutató, mind a praktizáló állatorvosoknak. A szerzők köszönetüket fejezték ki kórszövettani szakasszisztensüknek, Pop Renátának, valamint tanszéki kollégáiknak a támogatásért, Solymosi Norbertnek és Krikó Eszternek a statisztikában nyújtott segítségükért. A tudományos vita során Benkő Mária a bemutatott törzsfarekonstrukciós elemzéssel kapcsolatban tett megjegyzést.

Végül Harrach Balázs tartott előadást (társszerző: Kaján Győző) „Változások a vírusok rendszertanában" címmel. 2018 októberében a Nemzetközi Vírusrendszertani Bizottság (ICTV) jelentős változtatásokat fogadott el, amelyek messzemenő hatással lesznek a következő években. Az eddig használt, összesen 5 taxonszint

mellett (amelyek közül a legmagasabb a „rend” volt), újabb 10 szintet fogadtak el. Így most a legmagasabb szint a „realm” („birodalom”) lett. Javaslat született valamennyi RNS vírus egy birodalomba („realm Riboviria”) sorolására. Ezen belül már el is fogadták a „phylum *Negarnaviricota*” törzset a negatív szálú RNS-vírusok („Baltimore-féle V. csoport) számára. Kialakítottak 2 altörzset, amelyeket tovább osztottak összesen 6 osztályra és 7 rendre. Hasonló javaslat még nem volt a többi Baltimore-féle „víruscsoportra” az Akadémiai Beszámolók idején (de azóta az is megszületett). A közeljövő feladata lesz ezeknek a gyökeres változtatásoknak a minél szélesebb körben történő ismertetése és elfogadtatása. A DNS-vírusok osztályozásának megújítása is az új, magasabb taxonszintek bevezetésével már bonyolultabb lesz. Az ezzel kapcsolatos, megoldandó problémák között szerepel például, hogy mely génekre alapozódjon egy ilyen jövőbeli beosztás, mivel nem létezik minden vírusban egységesen előforduló gén, ráadásul a vírusok között rekombinációk is előfordulnak. A vírusok nevezéktanában évek óta vitatott kérdés a többi élőlény esetén alkalmazott, Linné-féle binomiális elnevezések bevezetése. 2019 januárjában 4 958 hivatalos vírusfajt tartottunk számon. (A valójában absztrakt „faj” nem tévesztendő össze a valós vírusokkal, izolátumokkal vagy genetikai variánsokkal, amelyek száma sokkal magasabb!) A Linné-féle binomiális nevezéktan bevezetése a közel 5 ezer vírusfaj átnevezését igényelné. Szemben a jelenleg elfogadott vírusfajnevekkel, az új rendszerben az első tag lenne a genus név. Pillanatnyilag eldöntetlen még, hogy latinosított vagy inkább angol nevek bevezetése lenne ésszerűbb, ill. a többség számára elfogadhatóbb. Napjaink vírus neveiben a két nyelv vegyesen fordul elő. A legtöbb víruscsalád esetében vitatott kérdés, hogy milyen szabatos, objektív kritériumok felelnek meg az egyes vírusfajok egyértelmű elkülönítésére. Több nagy DNS-vírushoz hasonlóan az adenovírusok esetében a DNS-polimeráz fehérje aminosavsorrendjének úgynevezett páronkénti összehasonlítása (Sequence Demarcation Tool „pairwise comparisons”) kínál jó alapot. Más víruscsaládoknál egyéb megőrzött gének bizonyultak erre alkalmasnak, ill. jelenleg is folyamatban van a demarkációs kritériumok finomítása. A megközelítés előnye, hogy bizonyos fokú automatizmust tartalmaz, konkrét és könnyen végrehajtható. Viszont a módszer hátrányának tekinthető, hogy az evolúciót felderítő hatékonysága elmarad az összes ismert (adeno) vírus összehasonlításán és gondosan kidolgozott pontozási táblázatokon alapuló filogenetikai számításoktól. A homológiavizsgálatok alapján vírus eredetűnek imponáló nukleinsavszekvencia-adatok rohamos növekedése magával hozta az igényt ezek rendszertani besorolására is. Az ICTV jelenlegi álláspontja szerint a vírusként való hivatalos elfogadás feltétele, hogy a genomszekvenálás vagy metagenomikai vizsgálatok során kinyert vírusgenom-szekvenciák megfelelően komplettek legyenek ahhoz, hogy hatékony replikációjukat legalább elméleti szinten lehetségesnek tekinthessük. Kutatásainkhoz az NKFIH NN128309 sz. pályázata nyújt anyagi támogatást.

dr. Kaján Győző

Boehringer Ingelheim

Enterisol® Ileitis:
Bizonyított védelem, egyszerűen

500 milliónál is több védett sertés [3]

Az ENTERISOL® ILEITIS segítségével csökkenthető az antibiotikum felhasználás [1,2]

A SZÁJON ÁT ADHATÓ, ÉLŐ kórokozót tartalmazó vakcina

Engedélyezett folyékony takarmányban való alkalmazásra is

ENTERISOL® Ileitis

AHATHUCZ/EIL/171066

Irodalom

1 Bundgaard, H. et al. (2012) Proc. IPVS, p. 200.
2 Kwinten, J. et al. (2014) Proc. IPVS, p. 40.
3 Boehringer Ingelheim belső eladási adatok

Kérjen állatorvosától vagy gyógyszerészétől további felvilágosítást! Alkalmazás előtt, illetve további információért olvassa el a használati utasítást, vagy kérdezze a Boehringer Ingelheim képviselőjét:

Boehringer Ingelheim RCV Magyarországi Fióktelepe • 1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 6.
Telefon: 06 1 299-8900 • Fax: 06 1 299-8901 • ah.hu@boehringer-ingelheim.com

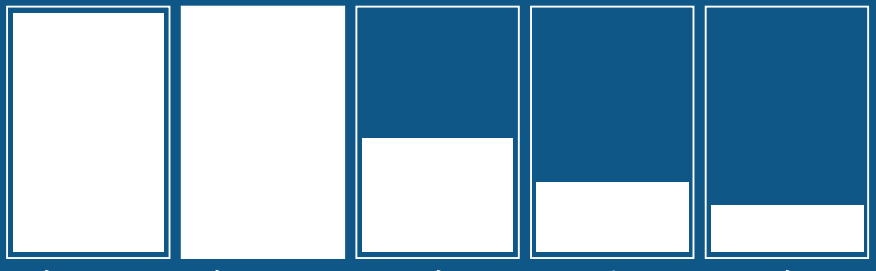
Hirdetési felületek már 60 000 Ft-tól

Többszöri megjelenés esetén további engedményeket biztosítunk

Hirdessen Ön is a Magyar Állatorvosok Lapja c. tudományos-szakmai folyóiratban!

Most kedvező áron tesszük közzé hirdetését!

Felület	Méret (mm)	Nettó ár (Ft)
1/1	200 X 285	130 000
1/2	200 X 142	110 000
1/3	200 X 95	75 000
1/4	200 X 70	60 000
B2, B3, B4	200 X 285	155 000
PR	-	100 000



HERMAN OTTÓ INTÉZET NONPROFIT KFT.

Bővebb információért keresse kollégáinkat a lenti elérhetőségek bármelyikén:
Postacím: Herman Ottó Intézet Nonprofit Kft.
1223 Budapest, Park u. 2.
Telefon: 06-1/362-8100
E-mail: info@agrarlapok.hu