

MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA

Hungarian Veterinary Journal

Vol. 142. No. 12. – Budapest, December 2020.

Established by Prof. B. Nádaskay, 1878

Kétoldali mellűri folyadékgyülem macskában

(DR. ARANY-TÓTH ATTILA felvétele)

SZARVASMARHA

Szenzoros automatikus állatmegfigyelő rendszer bevezetésének egyes gazdasági kérdései egy intenzív tejtermelő tehenészetben

KISÁLLAT

Gennyes mellűri folyadékgyülem macskában

VIROLÓGIA

Fermentált búzacsíra-kivonat (Avemar) antivirális hatásának vizsgálata macska AIDS modellben

ÉLETTAN

Májbeli citokróm P450 enzimek összehasonlítása emberben, kutyában és sertésben

A neuroinflammáció kórfolyamata és egyes terápiás vonatkozásai

KÖNYVISMERTETÉS

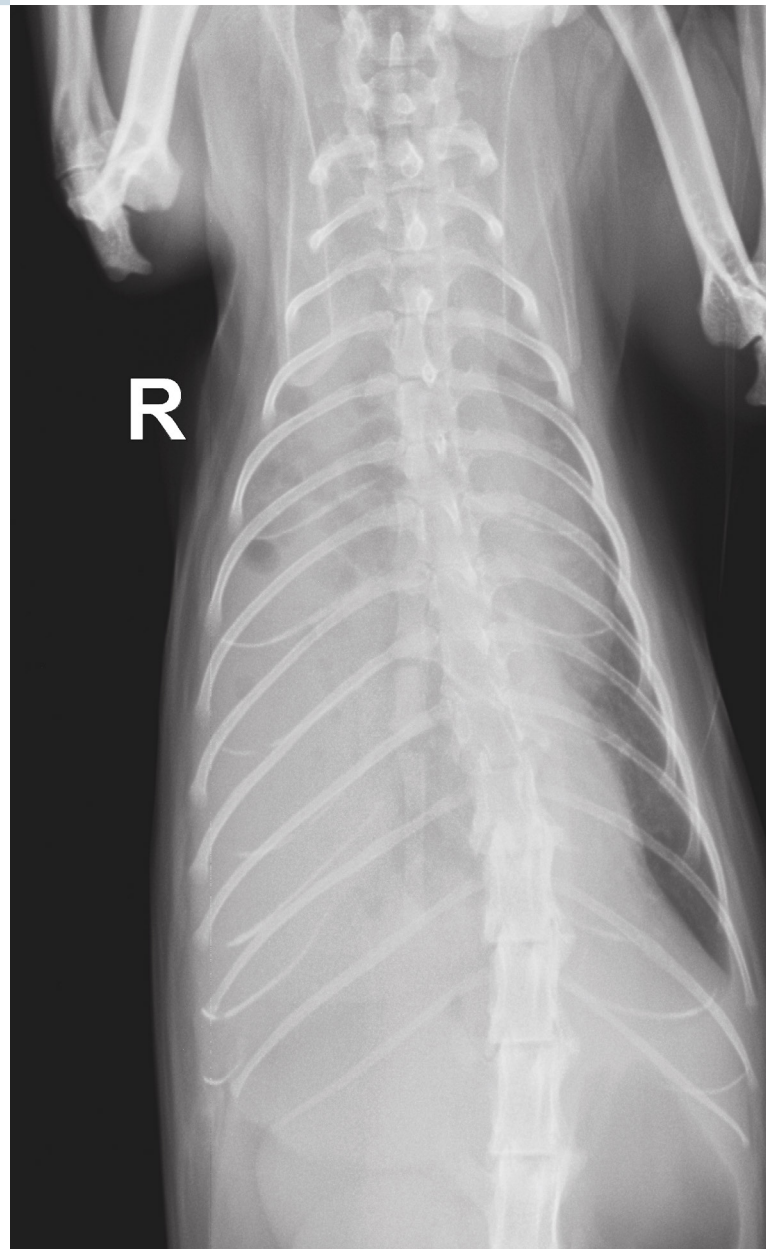
Valkó Anna és Lőrincz Márta: Immunológiai illusztrációk könyve

IN MEMORIAM

Dr. Molnár Tamás (1943–2020)
Dr. Csonka István (1951–2020)

TALLÓZÁS

A SARS-CoV-2 nyérceken





PHYLAXIA LABOR

SZÉLES KÖRŰ SZOLGÁLTATÁSOK AZ ÁLLATEGÉSZSÉGÜGYI DIAGNOSZTIKÁTÓL AZ ÉLELMISZER MIKROBIOLÓGIÁIG



Mintaszállítást az egész ország területéről biztosítani tudjuk!



Vizsgálatok akkreditált laboratóriumban!



MINTAKÜLDÉS EGYEZTETÉSÉVEL
KAPCSOLATBAN HÍVJON TELEFONON:

+36-30-990-7140

A BAROMFI ÁLLOMÁNYOK VÉDELME ÉRDEKÉBEN AZ ALÁBBI SZOLGÁLTATÁSOKAT AJÁNLJUK:

- ✓ Salmonellák felderítésére irányuló vizsgálatok (148-as vizsgálatok porból, bélsárból, csizmatamponból, higiéniai törtletmintából)
- ✓ Parazitológiai vizsgálatok
- ✓ Elváltozott szervekből kórokozók kitenyésztése rezisztencia vizsgálatai



A SERTÉS ÁLLOMÁNYOK VÉDELME ÉRDEKÉBEN AZ ALÁBBI SZOLGÁLTATÁSOKAT AJÁNLJUK:

- ✓ 148-as vizsgálatok: „négyes mentesség” szerológiai vizsgálatok (Brucellosis, Aujeszky betegség, PRRS, Leptospirozis)
- ✓ Parazitológiai vizsgálatok
- ✓ Elváltozott szervekből kórokozók kitenyésztése rezisztencia vizsgálatai



A KIS- ÉS NAGYKÉRŐDZŐ ÁLLOMÁNYOK VÉDELME ÉRDEKÉBEN AZ ALÁBBI SZOLGÁLTATÁSOKAT AJÁNLJUK:

- ✓ 148-as vizsgálatok: Juh, kecske brucellózis, bluetongue ellenanyag vizsgálata. Szarvasmarha: ELISA szerológiai vizsgálatok (Brucellosis, Leucosis, IBR, PTBC, Kéknyelv)
- ✓ Szarvasmarha BVD ELISA vizsgálat
- ✓ Elváltozott szervekből kórokozók kitenyésztése rezisztencia vizsgálatai
- ✓ Parazitológiai vizsgálatok
- ✓ Mastitis diagnosztikák



„MÉRÉSSEL A VILÁG MEGISMERHETŐ – A KIÉRTÉKELÉST BÍZZA NYUGODTAN RÁNK”



ÉLELMISZER-
MIKROBIOLÓGIAI
VIZSGÁLATOK



TAKARMÁNY-
MIKROBIOLÓGIAI
VIZSGÁLATOK



VÍZ-
MIKROBIOLÓGIAI
VIZSGÁLATOK



ÁLLATEGÉSZSÉGÜGYI
DIAGNOSZTIKAI
SZOLGÁLTATÁSOK



SZEROLÓGIAI
VIZSGÁLATOK



KLINIKAI
BAKTERIOLÓGIAI
ÉS PARAZITOLÓGIAI
VIZSGÁLATOK



KÖRNYEZET-
HIGIÉNIAI
VIZSGÁLATOK



148/2007.(XII.8.) FVM
RENDELET HATÁLYA ALÁ
TARTOZÓ VIZSGÁLATOK

SZARVASMARHA / BOVINE

- 707.** Ivanyos D., Fogarassy Cs., Szádvári J., Ózsvári L.: Szenzoros automatikus állatmegfigyelő rendszer bevezetésének egyes gazdasági kérdései egy intenzív tejtermelő tehenészetben
D. Ivanyos, Cs. Fogarassy, J. Szádvári, L. Ózsvári: *Certain economic aspects of the installation of a sensor-based automatic animal monitoring system in an intensive dairy herd*

KISÁLLAT / SMALL ANIMALS

- 717.** Lipka Zs., Lajos Z.: Gennyes mellúri folyadékgyülem macskában
Esetbemutató és irodalmi áttekintés
Zs. Lipka, Z. Lajos: *Pyothorax in cats*
Case report and literature review

VIROLÓGIA / VIROLOGY

- 731.** Tarcsai K. R., Kapran I., Hidvégi M., Stercz B., Nagy K., Ongrádi J.: Fermentált búzacsíra-kivonat (Avemar) antivirális hatásának vizsgálata macska AIDS modellben
K. R. Tarcsai, I. Kapran, M. Hidvégi, B. Stercz, K. Nagy, J. Ongrádi: *Studies on antiviral effect of fermented wheat germ extract (Avemar) in feline AIDS model*

ÉLETTAN / PHYSIOLOGY

- 745.** Czimmernmann Á. E., Szólládi Á., Pásztiné Gere E.: Xenobiotikumok metabolizmusában szerepet játszó májbeli citokróm P450 enzimek összehasonlítása emberben, kutya és sertésben
Irodalmi összefoglaló
Á. E. Czimmernmann, Á. Szólládi, E. Pásztiné Gere: *Overview of hepatic cytochrome P450 enzymes involved in human, dog and porcine xenobiotic metabolism*
Literature review
- 755.** Kerek Á., Bárány Z., Stercz Á., Jócsák G.: A neuroinflammáció kórfolyamata és egyes terápiás vonatkozásai
Irodalmi összefoglaló
Á. Kerek, Z. Bárány, Á. Stercz, G. Jócsák: *The course of neuroinflammation and its therapeutic aspects*
Literature review

KÖNYVISMERTETÉS

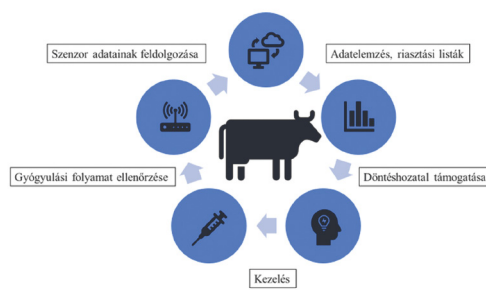
- 730.** Valkó Anna és Lőrincz Márta:
Immunológiai illusztrációk könyve

IN MEMORIAM

- 742.** Dr. Molnár Tamás (1943–2020)
744. Dr. Csonka István (1951–2020)

TALLÓZÁS

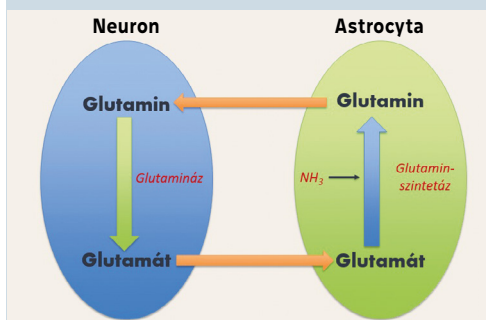
- 768.** A SARS-CoV-2 nyérceken



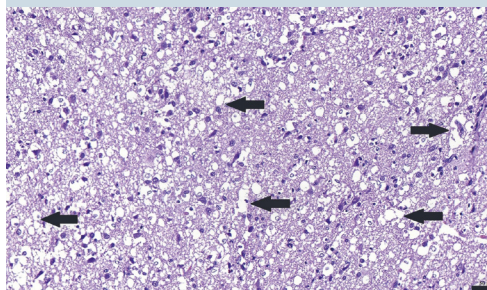
712. Szenzoros állatmegfigyelő rendszer



727. Mellkascsővezés macskában



757. Glutamát-glutamin átalakulás az agyvelőben



762. Agyödéma neuroinflammáció során

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 mutatószám 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 szerkesztőségétől/
Subscription orders to the Editorial Office (address above)

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



Fagyaltszállítóhűtő tartály

A hideg nyáltra vagy fagyosra a mai szót – fagyalt – a 18. század vége óta használjuk.

Korai története homályba vész. Bár a jégvermet használták, nem igazolt, hogy a kínaiak vagy NÉRÓ császár valóban élt e nyári nyáltságokkal. HIPPOKRATÉSZ javallta, mert „a testnedveket étellel tölti meg, és javítja a közérzetet”. A 16. századtól a jeget, havat nem közvetlenül adják az alapanyagokhoz, hanem azokat egy jéggel körülvett tégelyben keverik. MEDICI KATALIN és II. HENRIK esküvői lakomáján (1533) kerültek először az ünnepi asztalra fagyaltok. A mai fagyalt elődjét egy párizsban működő, szicíliai származású „limonádés”, FRANCESCO PROCOPIO DEL COLTELLI készítette, aki először fagyasztott limonádét árult a kávéházában. Németországban a 18. században indult hódító útjára a fagyalt. GOETHE kedvence például a málna volt.

A hűtött sörbet és a fagyasztott gyümölcskocsonya a hazai receptkönyvekben, és a 18. század második felében már a kávéházak kínálatában is előfordult. 1800-ban a bécsi farsangi bál pazar menüjéről szóló beszámolóban ezt olvashatjuk a *Magyar Hírmondóban*: „Vólt eperből, tengeri-szőlőből, baratzkból, critromból [sic!], anánászból, vaniliából, tsokoládéból 's a' t. készült frissítő étel, úgy nevezett Gefrones (fagyalt)”. A sikeres cukrász, FISCHER PÉTER 1840-ben nyitotta meg kioszkját Pesten, ahol DEÁK FERENC is fagyaltozott. SZÉCHENYI ISTVÁN is nagyra becsülte a jeges édességet: többször hivatkozik a az olasz mesterektől elsajátított fagyaltkészítés tudományára mint a szakértelem példájára. 1904-ből ismert olyan szabadalom, amely már az utcai árusítást lehetővé tévő, hűthető fagyaltos kocsit ismertet. Képünk a gyulai Százéves Cukrászda múzeumában található, jégűtő fagyaltos tartályt mutatja.

Bár a tisztiorvosok a 19. századtól hangsúlyozták a jég- és fagyaltárudák fokozott ellenőrzésének szükségességét, az étkezési jég és a fagyalt számos fertőzés forrása volt. Tífusz, paratífusz, diftéria, skarlát mellett az *E. coli* vagy *Salmonella* baktériumok okozta fertőzésekről számoltak be, amelyek számára a nem megfelelően hűtött fagyalt ideális táptalajul szolgált. A fertőzés forrása a sokáig használt természetes jég, gyakran a szennyezett kacsatojás volt. 1958-ban a híres Jégbüfé patkányjárta pincéjében méreg is került a tégelyekbe, de az 1970-es évekre kiküszöbölték a csorbát: egy-egy nyári napon csak itt 26 000 gombóc fagyit fogyott! A hűtés és a fagyaltkészítés technológiájának fejlődésével a veszélyek jórészt elhárultak.

Orbán Éva

Fotó: Bodó Ágnes

FŐSZERKESZTŐ / EDITOR-IN-CHIEF

Dr. BALKÁ 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

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: Bozay Péter 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 értesítéseket 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

Pintéerné Tóth Viktória

NYOMÁS

Hivatalos Biztonsági Okmány- és Jegynyomda Kft.
 Felelős vezető: Kratochwill Balázs vezérigazgató

INDEX: 25531
 HU ISSN 0025-004X

LAPTULAJDONOS



KIADÓ



Certain economic aspects of the installation of a sensor-based automatic animal monitoring system in an intensive dairy herd

D. Iványos^{1*}
Cs. Fogarassy²
J. Szádvári³
L. Ózsvári¹

1. Állatorvostudományi Egyetem,
Törvényszéki Állatorvostani és
Gazdaságtudományi Tanszék,
H-1078 Budapest, István utca 2.

*e-mail: ivanyos.dorottya@univet.hu

2. Szent István Egyetem, Gazdaság-
és Társadalomtudományi Kar,
Gödöllő

3. Hunland-Farm Kft.,
Gomba, Felsőfarkasd

Szenzoros automatikus állat- megfigyelő rendszer bevezetésének egyes gazdasági kérdései egy intenzív tejtermelő tehenészetben

Iványos Dorottya^{1*}, Fogarassy Csaba², Szádvári József³, Ózsvári László¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők azt vizsgálták, hogy egy szenzoros állatmegfigyelő rendszer (AfiMilk™) 2019. évi bevezetése hogyan változtatta meg a főbb termelési mutatókat és azok gazdaságosságra gyakorolt hatását egy 1500 holstein-fríz tehenet tartó tehenészetben a 2017–2018. évi értékekhez képest. A bevezetést követően a klinikai tőgygyulladások okozta veszteségek csökkentek, a fejési átlag 2,4 kg-mal, az istálló átlag pedig 1,5 kg-mal nőtt, míg a szomatikus sejtszám közel 65 000 sejt/ml-rel, a két ellés közötti idő pedig 13,6 nappal csökkent. Összességében a szenzoros állatmegfigyelő rendszer bevezetése után az egy tehenre számított éves jövedelem több mint 44 000 forinttal emelkedett.

SUMMARY

Background: On dairy farms as economic units, the primary goal is to increase the economic profit. Precision Dairy Management (PDM) real-time monitoring systems, which assist and complement the farmer's sensory observations and contribute to the effectiveness of individual cow treatments, allow the farmer to respond quickly and gain greater control over the animal health conditions affecting profitability.

Objectives: The aim of the study was to survey the change of the major production parameters after the introduction of a sensor-based animal monitoring system (AfiMilk™) and the impact of the investment on the farm profitability.

Materials and Methods: The study took place on an intensive dairy farm with 1,500 Holstein-Friesian cows in Central-Hungary, where a sensor-based animal monitoring system was introduced in January 2019. In the economic analysis we used the partial budgeting method and we calculated the changes in the losses caused by clinical mastitis, premature culling and excess insemination, and in the net income due to the non-optimal calving interval between the period of two years before the introduction of the new system (the average of 2017-2018) and the first year of its operation (2019).

Results and Discussion: After the introduction of the sensor-based animal monitoring system, the daily milk yield increased by 2.4 kg and the daily milk production per cow by 1.5 kg, respectively, while the somatic cell count decreased by nearly 65,000 cells/ml and the calving interval by 13.6 days, respectively. In the economic analysis the losses due to clinical mastitis decreased and the annual net milk receipts due to the shorter calving interval increased significantly. In contrast, the costs of premature culling and that of extra inseminations grew in 2019, but these negative economic items were much smaller than the increase in the total revenue of the farm. In total, after the introduction of the sensor-based animal monitoring system, the annual net income per cow increased by more than 44,000 HUF (120.5 EUR, 1 EUR = 365 HUF) in 2019.

SZARVASMARHA

Napjainkban az intenzív tejtermelő gazdaságokban az információs technológia alkalmazása kulcsszerepet tölt be a megfelelő napi rutin munkamenet támogatásában és az állatjólét ellenőrzésében (35). A gazdasági nyomás, a technológiai innovációk, a demográfiai változások, a fogyasztói elvárások és a fejlődő szabályozási keretek mind hozzájárultak a globális tejipar változásához, amelynek célja a termelékenység és a hatékonyság maximalizálása (1, 14). A tejelő tehenészetek számának csökkenése világszerte megfigyelhető az átlagos tehénlétszám és a tejtermelés egyidejű növekedésével (36), amely jelentős hatással van a tejelő tehenészetek állatállományának egészségi állapotára és jóllétére, valamint a tehenészetek üzemi gyakorlatára és a munka-szervezés folyamatára is (1).

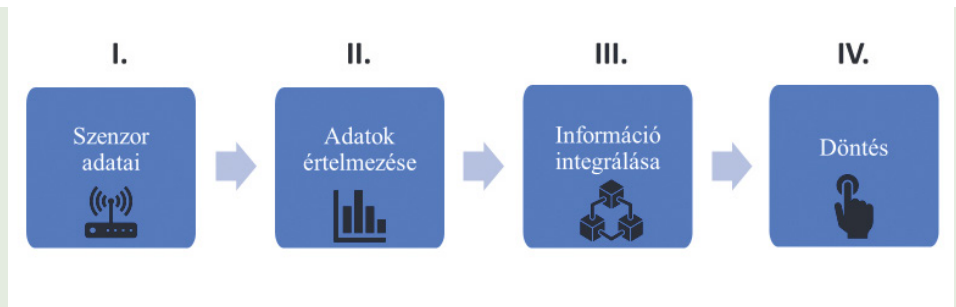
Az intenzív tejtermelő gazdaságokban egyre nagyobb szerepe van az információs technológiának

Az átlagos teleti tehénlétszám emelkedésével egyre nehezebbé válik az állatok ellenőrzése

Az állatok megfigyelésére precíziós technológiákat fejlesztettek ki

A tehénlétszám emelkedésével a tejelő tehenészetekben egyre nehezebbé és bonyolultabbá válik az állatok ellenőrzése, ezért általában a precíziós technikákat a munkavégzés megkönnyítésére, ill. a megnövekedett állatállomány kezelésének megkönnyítésére alkalmazzák (2). Ilyen eszközök például fejőrendszereken belül a tej mennyiségét és elektromos vezetőképességét mérő berendezések, a tehenek közötti automata készüléköblítők vagy az automata tőgybimbó-fertőtlenítők, az automata fejőkehely leemelők berendezések, a válogató kapu, a tejtaxi, a fejőházi mosórendszer. Ezen kívül további precíziós technológiák is léteznek, amelyek az egyedi adatgyűjtés segítségével támogatják a termelést. Ebbe a csoportba tartoznak a nagytermelésű tehénállományok számára az egyik legnagyobb kihívást jelentő, a szaporasági mutatók javítását célzó munkát segítő különböző automatikus állatmegfigyelő rendszerek, mint pl. az aktivitásmonitorok, a tejmérők, elektronikus tehénazonosító rendszerek és a telepírányítási szoftverek (2, 5, 17). GARGIULO és mtsai megállapították, hogy az 500 tehénnél többet tartó gazdálkodók 2–5-ször inkább alkalmaztak különböző precíziós technológiákat, mint a kevesebb állatot tartó gazdálkodók (13).

Az intenzív tejtermelő gazdaságok elengedhetetlen részévé váltak a telepírányítási és nyilvántartási rendszerek, amelyek egyedi, ill. állományszinten rögzítik a különböző termelési és egészségügyi adatokat (6). A tejelő tehenek viselkedésének megfigyelése hasznos az állatjólét és az állategészségügy értékeléséhez a gazdaság szintjén. Valójában a viselkedésváltozás a tejelő tehenek egészségügyi és jólléti problémáinak egyértelmű mutatója, ezért felhasználható egy korai figyelmeztető rendszer bevezetésére (23). A precíziós állattenyésztésben alkalmazott online, automatizált eszközöket az állatok viselkedésének és biológiai reakcióinak ellenőrzésére, megfigyelésére és modellezésére használják (34). Az 1980-as évektől kezdődően folyamatosan fejlesztenek olyan készülékeket, amelyek képesek mérni a tehenek egyedi egészségügyi mutatóit (18). Ezek a rendszerek általában magából az érzékelő eszközből és a szoftverből állnak, ami képes az adatok feldolgozására is (31). Számos, tejelőágazatban használt precíziós technológia képes a tőgyegészségügy, az ivarzás, a lábvég, valamint az anyagcsere-problémák monitorozására (31). Ezen technológiák nagy előnye mind a termelők, mind a kutatók számára, hogy anélkül figyelik meg az állatokat, hogy megzavarná azok természetes viselkedését (26). Ahhoz, hogy ezek a technológiák növeljék a munkaerő és a termelés hatékonyságát könnyen és pontosan kell számszerűsíteniük az élettani és viselkedésszerű paramétereket (32). RUTTEN és mtsai létrehoztak tejelő tehenészetek számára egy négy szintű rendszert a szenzorok által generált adatok feldolgozásához: I. szint – maga a technika (szenzor vagy bármilyen algoritmus, ami az érzékelő adatait dolgozza fel), II. szint – adatok értelmezése (detektáló algoritmus), III. szint – az adatok integrálása (döntéshozatal támogatása és nyomonkövetés) és a IV. szint – döntéshozatal (autonóm gazda) (1. ábra) (31).



1. ÁBRA. Négy szintű rendszer a szenzorok által generált információk feldolgozásához

FIGURE 1. A four-tier system for processing information generated by sensors

A nagy mennyiségben generálódó adat feldolgozása és elemzése komoly kihívás

A szerzők bemutatják egy állománykezelő rendszer bevezetésével kapcsolatos tapasztalataikat

A vizsgált 1500 tehén állattartó telep a közép-magyarországi régióban található

2019 januárjában vezették be az AfiMilk™ állománykezelő, ivarzás- és egészségmegfigyelő rendszert

A tejtermelés egy rendkívül dinamikus és integrált termelési rendszer, amely folyamatos és intenzív döntéshozatalt igényel az optimális gazdálkodás elérése céljából, ezért kulcsfontosságú a számítógépes adatvezérelt döntéstámogatási eszközök alkalmazása. A jobb döntéshozatal jobb teljesítményt, csökkentett környezeti terhelést és fokozott jövedelmezőséget eredményez (3), amihez a mai tejtermelő ágazatban elengedhetetlen az adatalapú döntéshozatal. Azok a tejtermelő gazdaságok, amelyek már alkalmazzák a különböző technológiai újításokat hatalmas mennyiségű adatot halmoznak fel, de ezeket az információkat nem integrálják hatékonyan az irányítási és döntéshozatali folyamatokba. A döntéshozók nem programozott módon, hanem megérzéseik és tapasztalataik alapján hoznak meg fontos üzem szervezési döntéseket (15). Ezért rendkívül fontos, hogy olyan rendszereket dolgozzunk ki, amelyek képesek az adatokat begyűjteni, integrálni, kezelni és elemezni az adott gazdaságra vonatkozóan (3).

A vizsgált telep 2019-ben bevezette a komplett állománykezelő AfiMilk™ rendszert, amelynek része egy telepírányítási szoftver és az ahhoz tartozó szenzoros ivarzás- és egészségmegfigyelő berendezés. A tanulmány célja annak vizsgálata, hogy a szenzoros állatmegfigyelő rendszer bevezetését követően hogyan alakultak a főbb termelési mutatók, valamint milyen hatással volt a beruházás a telep jövedelmezőségére.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A vizsgált 1500 tehén állattartó telep a közép-magyarországi régióban található. A napi háromszori fejés 68 állásos parallel fejőházban történik, ami a második leggyakrabban használt fejőházi technológia hazánkban (20). A termelőistálló pihenőboxosak, ill. mélyalmosak. A szárazonálló és előkészítő csoport istállója mélyalmos, az elletés kis csoportokban, szintén mélyalmos istállóban történik. Almozásra szalmát használnak. Takarmányozásra komplett monodietát (TMR) alkalmaznak, aminek tömegtakarmány-alapja nagyrészt saját termesztésű. A tehenészet gümőkórtól, brucellózistól és leukózistól hivatalosan mentes.

A telep intenzív ún. „high input/high output” gazdasági modell alapján működik. Ebben a modellben a cél az output maximalizálása (33 000 kg életteljesítmény és közel 3 zárt laktációs élettartam), de annak ellenére, hogy ez a rendszer a legelterjedtebb hazánkban, a termelés a valóságban nem éri el a kitűzött célokat, aminek elsősorban menedzsment és telepírányítási okai vannak. Emellett ebben a technológiai rendszerben jelentős lehet az idő előtti selejtezés és az elhullás járulékos költsége (11).

A termelés további növelése érdekében 2019 januárjában a vizsgált tehenészetben bevezetésre került az AfiMilk™ rendszer, az AfiFarm™ telepírányítási szoftverrel és a hozzá tartozó AfiAct™ szenzoros ivarzás- és egészségmegfigyelő berendezéssel. A rendszer szenzorai által begyűjtött adatok és az AfiFarm™ telepírányítási szoftver

**A rendszer gazdasági
megtérülésének
számítása során
a rész kalkuláció
módszerét használták**

adatbázisa együttesen segítik a telepírányítási munkát. Az adatok részletesen feltárják az állományra jellemző tejtermelést, az állategészségügyi és szaporodásbiológiai állapotot, ill. az állatok állományból való kikerülésének okait, valamint elemzésekkel és jelentésekkel támogatják a telepi döntéshozatalt.

A szenzoros állatmegfigyelő rendszer gazdasági megtérülésének számítása során a rész kalkuláció módszerét használtuk, aminek az alap gondolata az, hogy a termelési mutatók értékének megváltoztatásával kiszámítható, hogy betegség hiányában a telepen mekkora többletjövedelem keletkezne (28). Vizsgálatunk során számszerűsítettük a klinikai tőgygyulladások, az idő előtti selejtezések és a két ellés közötti idő változása, ill. az eredménytelen termékenyítések által okozott veszteségeket egy átlag tehén esetén az új rendszer bevezetését megelőző két évben (2017–2018) és a bevezetést követő évben (2019). Számításainkhoz az 1. táblázatban szereplő ár- és költség adatokat használtuk.

1. TÁBLÁZAT. Telepi ár és költség adatok

TABLE 1. Farm price and cost data

Mutatók	Bevezetés előtti időszak átlaga (2017-2018)	Bevezetés utáni időszak (2019)
Tejár (Ft/kg)	99	103
Selejt tehén ára (Ft/kg)	186	176
Üszőnevelési költség (Ft/egyed)	191 825	189 766
Fajlagos tejtermelési takarmányköltség (Ft/tej kg)	49	51
Sperma költség (Ft/db)	3810	5336
Borjú értékesítési ára (Ft/egyed)	17 015	15 770
Borjú felnevelési költsége eladásig (Ft/egyed)	14 465	13 230
Selejt tehén vágóértéke (Ft)	113 899	115 136
Selejtezés költsége/tehén (Ft)	77 926	74 630

**Számszerűsítették a
- klinikai tőgygyulladások
- az idő előtti
selejtezések
- a két ellés közötti idő
változása, ill.
- az eredménytelen
termékenyítések által
okozott veszteségeket**

A tőgygyulladás által okozott veszteségek három fő részre oszthatók: (a) a csökkent tejárbevételre, (b) a kezelés költségeire és (c) az idő előtti selejtezések költségére. A csökkent tejárbevételt a tejhozam csökkenése, a gyógykezelt tehének tejének elkülönítése és a tejminőség romlása okozza (28). Jelen vizsgálatban a telepen a klinikai tőgygyulladással diagnosztizált tehének gyógykezelés miatt elkülönített tejének értékével és a gyógykezelés költségével számoltunk. Az elkülönített tej mennyiségének kiszámításához szükséges volt a tőgykezelés miatt kiesett fejési napok átlagszámának kiszámítása, amit a kezelési idő és az ételmezés-egészségügyi várakozási idő összegéből számoltunk. Az elkülönített tej mennyiségét a kezelt tőgygyulladások számának, a fejési átlagnak és a tőgykezelés miatt kiesett napok átlagszámának szorzatából kaptuk meg. Ezt beszorozva az átlag tejárral kaptuk meg az elkülönített tej értékét. Gyógyszerköltséget a készítmények piaci árának és a felhasznált darabszámának szorzatából számítottuk (28).

Az idő előtti selejtezés költségének számításához a tenyészállat-értékkülönözettel kalkuláltunk, amely a vemhes üsző beállítási költségének és a selejt tehén vágóértékének a különbsége (28).

A tejlő tehenészetek gazdaságosságát alapvetően meghatározza a két ellés közötti idő. Minél rövidebb a két ellés közötti idő, évenként annál több születendő borjúra és annál nagyobb tejtermelésre számíthatunk, miközben a telep állandó költsége nem változik. A két ellés közötti idő hossza alapvetően három tényezőt befolyásol: a takarmányozási költségen felüli tejárbevételt (nettó tejárbevétel), a borjúeladásokat

és egyéb költségeket. A tehenenkénti éves bruttó tejárbevétel a termelt tej és a tejár szorzata, amiből kivonva az 1 liter tejele takarmányozási költséget, az éves nettó tejárbevételt kaptuk. A hosszabb két ellés közötti idő az egy év során született borjak számát is csökkenti, így az eladásra kerülő állatok száma is kisebb. Az egy tehenre jutó borjúeladásból származó éves jövedelmet a borjak eladási átlagárának és az eladásig felmerülő takarmányozási költségének különbségének és az egy tehenre jutó éves borjúeladások számának szorzataként számoltuk ki. Habár az elvégzendő munka éves szinten kismértékben csökken hosszabb két ellés közötti idő esetén (a fejési napok és a borjúszületek száma csökken), ezt nem vettük figyelembe a számításoknál, mivel a telepen órabéres elszámoláson alapuló, fix fizetésű alkalmazottak dolgoznak, így a telep bérköltségét ez nem befolyásolja (29).

A termelési költségeket tovább növelik az eredménytelen mesterséges termékenyítések is. A többszöri inszeminálásból adódó többletköltségeket úgy számoltuk, hogy az optimális (jelen vizsgálatban 1,8) és a telepi termékenyítési index hányadosát beszoroztuk az adott év összes termékenyítésének számával, így megkaptuk az adott évben optimálisnak tekinthető termékenyítésszámot. Az optimálisnak tartott és ténylegesen elvégzett inszeminálások számának különbségét beszorozva a mesterséges termékenyítés átlagos költségével, megkaptuk az optimálisnál több termékenyítésszám miatti többletköltséget is (29).

EREDMÉNYEK ÉS MEGVITATÁS

Az intenzív gazdasági rendszerekben a termelés gazdaságosságát jelentősen rontják a felmerülő állategészségügyi problémák, amelyek közül állományszinten legnagyobb kárt a tőgygyulladás, a szaporasági zavarok és a lábvégbetegségek okozzák (28). Tejtermelő tehenészetekben az állomány termelékenységének és egészségügyi állapotának folyamatos nyomonkövetése (monitoring) kulcsfontosságú, aminek egyik hatékony eszköze a tejtermelés jellemzőinek automatikus ellenőrzése (19).

TEJTERMELÉS

A tej összetétele folyamatosan változik fejéssről fejésre és függ a két fejés közti időtől, a tejelő napok számától, az évszaktól, a takarmányadag összetételétől, az etetések gyakoriságától, a tehen korától, ellések számától és a tehen általános egészségügyi állapotától is (30, 37). A vizsgált telep tejtermelési mutatói a szenzoros állatmegfigyelő rendszer bevezetését követően kedvezően alakultak. A fejési átlag 2,4 kg-mal, az istállóátlag 1,5 kg-mal növekedett, míg a szomatikus sejtszám közel 65 000 sejt/ml-rel csökkent (2. táblázat).

A rendszer bevezetését követően a fejési átlag 2,4 kg-mal, az istállóátlag 1,5 kg-mal növekedett, a szomatikus sejtszám közel 65 000 sejt/ml-rel csökkent

2. TÁBLÁZAT. A tejtermelési mutatók változása

TABLE 2. Changes in milk production parameters

Mutatók	Bevezetés előtti időszak átlaga (2017–2018)	Bevezetés utáni időszak (2019)	Különbség
Átlagos tehenlétszám (egyed)	1459	1575	+116
Standard laktációs tejtermelés (kg/tehen)	10 156	10 371	+215
Fejési átlag (kg)	33,1	35,5	+2,4
Istállóátlag (kg)	27,6	29,1	+1,5
Átlag SCC (ezer sejt/ml)	252	187	-65
Átlag tejszír (%)	3,9	4,3	+0,3
Átlag tejfehérje (%)	3,4	3,5	+0,1
Átlag tejcukor (%)	4,9	4,8	-0,1

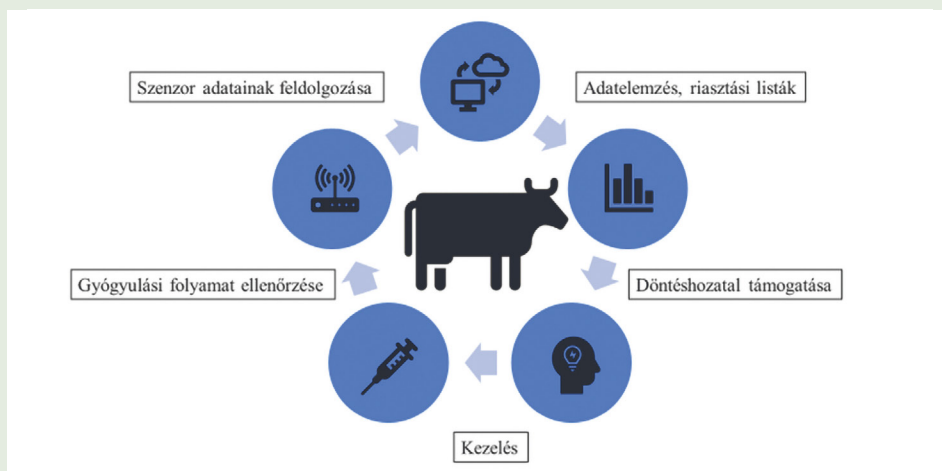
KLINIKAI TŐGYGYULLADÁS KÖLTSÉGE

A szenzoros állatmegfigyelő rendszer működésében az egyedi tehenadatok szoros megfigyelése három szinten valósul meg: figyelmeztetést ad a rendszer, ha az egészséges állapothoz képest eltérést érzékel, beteg tehenek esetén a kezeléssel kapcsolatos döntéshozatalt támogatja és követi a gyógyulás folyamatát (25). A szubklinikai és klinikai tőgygyulladás okozta veszteséget a csökkent tejtermelés, a gyógyszerköltség, az elkülönített tej, az állatorvosi költség, a gazdálkodó többletmunkája, a tej minőségének megváltozása, az esetleges kapcsolódó megbetegedések és a selejtezés teszi ki (16, 28). A szenzor által kiadott riasztások jóval megelőzhetik azt az időpontot, amikor a szenzor használata nélkül a kezelés megkezdődne, így lehetőség nyílik pontosabb diagnózis felállítására, ami alapján megkezdődhet a célzott kezelés (2. ábra) (25). 2019-ben az előző két év átlagához képest a tőgykezelések száma a beruházás előtti átlagos éves 1283 kezelésről, 1462 kezelésre növekedett a rendszer automatikus riasztásainak következtében. 2019-ben az elkülönített tej éves mennyisége 7300 kg-mal több volt, mint az előző évek átlaga, de az átlagos termelésből kiesett napok száma csökkent a hatékonyabb gyógyszerhasználat miatt. A bevezetés előtti időszakhoz képest 2019-ben az elkülönített tej értéke megközelítőleg 1,6 millió forinttal nőtt telepi szinten, ugyanakkor egy átlagtehenre számítva a klinikai tőgygyulladás okozta éves veszteség (elkülönített tej értéke + gyógyszerköltség) közel 3800 forinttal csökkent, de így is megközelítette a 18 000 forintot tehenenként (3. táblázat).

Egy átlagtehenre számítva a klinikai tőgygyulladás okozta éves veszteség közel 3800 forinttal csökkent

2. ÁBRA. Szenzoros állatmegfigyelés során kiadott riasztások elősegítik a célzott kezelést

FIGURE 2. Sensory animal monitoring alarms facilitate targeted treatment



3. TÁBLÁZAT. A klinikai tőgygyulladás által okozott éves veszteség változása

TABLE 3. Change in annual loss due to clinical mastitis

Mutatók	Bevezetés előtti időszak átlaga (2017-2018)	Bevezetés utáni időszak (2019)	Különbség
Elkülönített tej mennyisége (kg)	182 699	190 031	+7332
Elkülönített tej értéke (Ft)	17 995 859	19 649 223	+1 653 364
Klinikai tőgygyulladás gyógyszerköltsége (Ft)	13 668 470	8 544 800	-5 123 670
Klinikai tőgygyulladás által okozott éves veszteség (Ft/tehen)	21 698	17 901	-3796

A SELEJTEZÉS KÖLTSÉGE

A szenzor alapú megfigyelés alkalmas az ismétlődő megbetegedések (például a tőgygyulladás) kiszűrésére is, amikor a kezelés helyett a selejtezés lenne a megfelelő

Az éves tehénsелеjtezési arány 38,5%-ról 48,8%-ra nőtt

megoldás (25). Ezt támasztja alá a telepen 2019-ben megfigyelhető nagyobb mértékű selejtezés is, ugyanis a szenzoros megfigyelőrendszer bevezetését megelőző 38,5%-os tehénsелеjtezési arány 2019-ben 48,8%-ra növekedett. 2019-ben a selejtezés egy tehenre jutó költsége a selejt tehen felvásárlási árának, valamint az üszőfelnevelés költségének kedvező alakulása ellenére is meghaladta a 35 000 Ft-ot. Több, mint 5000 Ft-tal emelkedett az egy tehenre eső selejtezés költsége (4. táblázat).

SZAPORODÁSBIOLOGIAI MUTATÓK

Az ellést követően a szaporodásbiológiai ciklus újraindulása kiemelt fontosságú a tejelőszarvasmarha-tartás területén (8, 9, 33). A tejelő szarvasmarhák esetén az ivarzás időtartama és intenzitása változó, ezért szükséges a folyamatos monitorozás az optimális termékenyítési idő meghatározásához (24). Az ivarzáshoz kapcsolódó viselkedésbeli változások változó intenzitással 3–16 óra közötti időintervallumban figyelhetőek meg (4). A precíziós technológiák használata igen elterjedt az ivarzásmegfigyelés területén, hiszen a nap 24 órájában, az év minden napján képesek mérni a viselkedésbeli és élettani változásokat (27). Üszők esetén a fiatalabb korban termékenyült állatok később könnyebben ellenek, több tejet termelnek, valamint a selejtezés valószínűsége is csökken az első laktáció idején (10). A vizsgált telepi mutatók alapján megfigyelhetjük a szenzoros ivarzásmegfigyelés jótékony hatását: csökkent a két ellés közti idő, az első termékenyítéskori és az első elléskori életkor, valamint az ellés és a vemhesülés közötti idő (5. táblázat).

Csökkent a két ellés közti idő, az első termékenyítéskori és az első elléskori életkor, valamint az ellés és a vemhesülés közötti idő

4. TÁBLÁZAT. A tehénsелеjtezés költségének változása

TABLE 4. Change in culling cost

Mutatók	Bevezetés előtti időszak átlaga (2017–2018)	Bevezetés utáni időszak (2019)	Különbség
Tehénsелеjtezés mértéke (%)	38,52	48,79	+10,27
Éves selejtezési költség (Ft/átlagtehen)	30 116	35 491	+5375

5. TÁBLÁZAT. A szaporodásbiológiai mutatók változása

TABLE 5. Change in reproductive parameters

Mutatók	Bevezetés előtti időszak átlaga (2017–2018)	Bevezetés utáni időszak (2019)	Különbség
Két ellés közötti idő (nap)	421,3	407,7	-13,6
Első termékenyítéskori életkor (hó)	15,9	14,3	-1,6
Első elléskori életkor (hó)	26,3	24,8	-1,5
Elléstől termékenyítésig eltelt idő (nap)	75,1	76,2	+1,1
Elléstől a vemhesülésig eltelt idő (nap)	137,1	127,1	-10,0
Termékenyítési index	3,2	3,6	+0,4
Első termékenyítések fogamzási rátája (%)	35,0	32,0	-3,0
Vemhesülési ráta (%)	12,9	12,0	-0,9
Átlag tejelő napok száma (nap)	175,7	161,2	-14,5
Átlagos laktációszám	2,4	2,1	-0,3

6. TÁBLÁZAT. Két ellés közötti időből származó nettó árbevétel változása**TABLE 6.** Change in net revenue due to calving interval

Mutatók	Bevezetés előtti időszak átlaga (2017-2018)	Bevezetés utáni időszak (2019)	Különbség
Átlagos laktációs bruttó tejárbevétel (Ft/tehén)	1 000 379	1 072 332	+71 953
Átlagos laktációs nettó tejárbevétel (Ft/tehén)	493 385	530 773	+37 388
Átlagos éves nettó tejárbevétel (Ft/tehén)	427 434	475 143	+47 708
Borjaktól származó éves nettó árbevétel (Ft/tehén)	2930	3203	+273
Éves nettó árbevétel (Ft/tehén)	430 365	478 346	+47 981

7. TÁBLÁZAT. A többlet inszeminálás költségének változása**TABLE 7.** Change in cost due to extra inseminations

Mutatók	Bevezetés előtti időszak átlaga (2017-2018)	Bevezetés utáni időszak (2019)	Különbség
Optimális termékenyítésszám (db)	1657	1665	+8
Telepi termékenyítésszám (db)	2975	3357	+382
Többletinszeminálás költsége (Ft/tehén)	3441	5734	+2293

8. TÁBLÁZAT. A vizsgált bevételek és költségek változása**TABLE 8.** Change in examined revenues and expenses

Mutatók	Bevezetés előtti időszak átlaga (2017-2018)	Bevezetés utáni időszak (2019)	Változás
BEVÉTELEK			
Éves nettó tej és borjú árbevétel (Ft/tehén/év)	430 365	478 346	+47 981
KÖLTSÉGEK			
Klinikai tőgygyulladás okozta veszteség (Ft/tehén/év)	21 698	17 901	-3796
Selejtezés költsége (Ft/tehén/év)	30 116	35 491	+5375
Többletinszeminálás költsége (Ft/tehén/év)	3441	5734	+2293
JÖVEDELEM (Ft/tehén/év)			+44 109

KÉT ELLÉS KÖZÖTTI IDŐ

Minél rövidebb a két ellés közötti idő, egy évben annál több születendő borjúra és annál nagyobb tejtermelésre számíthatunk. Az éves borjúszaporulat a telep reprodukciójának, az önfenntartó-képességének és a szelekciós bázisának alapja is egyben. Az egy évre jutó borjúhozam annál nagyobb jelentőségű, minél kere-
settebb a borjú és minél kedvezőbb áron eladható (7, 29). A két ellés közötti idő 13,6 nappal történő csökkenése közel 48 000 Ft-tal növelte egy átlag tehén éves nettó tejárbevételét, míg a borjúeladásból származó, alapvetően kis jövedelem is növekedett az AfiMilk™ rendszer bevezetését követően (6. táblázat).

TÖBBLETINSZEMINÁLÁS KÖLTSÉGE

LOPEZ és mtsai megállapították, hogy a nagy tejtermelésű tehenek ivarzáskor meg-
figyelhető viselkedésbeli változásai ($6,2 \pm 0,5$ óra vs. $10,9 \pm 0,7$ óra) és az álló ivarzás

A többletinszeminálások éves költsége közel 2300 forinttal emelkedett tehenenként

($6,3 \pm 0,4$ óra versus $8,8 \pm 0,6$ óra) rövidebb ideig tart, mint a kisebb tejtermelésű tehenek esetén (22). Ahogy nő a tejtermelés, úgy csökkennek az ivarzás látható jelei és nő az olyan ovulációk száma, amelyek nem járnak megfigyelhető ivarzási viselkedéssel (12). A termékenyítési index nőtt, az első termékenyítések fogamzási aránya és a vemhesülési arány csökkent a rendszer bevezetését követően, valamint megállapítottuk, hogy a telepi termékenyítések száma jóval meghaladja az optimális termékenyítési számot. A szenzoros ivarzásmegfigyelő rendszerek segítik az észrevétlenül maradt ivarzások észlelését, de nem helyettesítik a megfelelő mesterséges termékenyítési protokollokat, amelyek adott esetben figyelembe veszik a megrövidült ivarzási időt. Mind a termékenyítések számának, mind a sperma költségének növekedése hozzájárult, hogy a többletinszeminálások éves költsége közel 2300 forinttal emelkedett tehenenként a rendszer bevezetését követően (7. táblázat).

A szakirodalmi adatok (7, 8, 9) és a telep szaporodásbiológiai mutatói alapján, valamint figyelembe véve az általunk számított többletinszeminálási költség-növekedést (7. táblázat), javasolható a telepi szaporodásbiológiai protokoll és a szenzoros megfigyelő rendszer beállításainak felülvizsgálata.

A SENZOROS ÁLLATMEGFIGYELŐ RENDSZER BEVEZETÉSÉNEK MEGTÉRÜLÉSE

A szenzoros állatmegfigyelő rendszer bevezetését követően a vizsgált tehenészetben a klinikai tőgygyulladás okozta veszteségek csökkentek és a két ellés közötti idő rövidülése miatt nagymértékben nőtt az éves nettó tejárbevétel, valamint kismértékben a borjak eladásából származó éves jövedelem is. Ugyanakkor az idő előtti selejtezés miatti költségek és a többletinszeminálások költsége növekedett, de ezek mértéke jóval kisebb volt, mint a fajlagos bevételek növekedése. Összesítve 2019-ben a szenzoros állatmegfigyelő rendszer bevezetését követően az egy tehenre számított jövedelem több, mint 44 000 forinttal (120,5 euróval, 1 euró = 365 forint) emelkedett (8. táblázat).

A rendszer bevezetését követően az egy tehenre számított éves jövedelem több, mint 44 000 forinttal emelkedett

KÖVETKEZTETÉSEK

A precíziós technológiák alkalmazásának előtérbe kerülése megkönnyíti a nagyobb állatlétszám és a munkaerőhiány okozta munkaszervezési nehézségek megoldását az intenzív tejelő tehenészetekben. A telep adottságainak megfelelő szenzoros állatmegfigyelő rendszer nemcsak megkönnyíti a telepi munkavégzést, de a döntéstámogató funkcióját betöltve, az állategészségügyre gyakorolt pozitív hatása a telep gazdasági mutatóit is pozitívan befolyásolja. Ezáltal, annak ellenére, hogy ezen technológiák bevezetésének beruházási költsége jelentős, már a működés első évében komoly többletjövedelmet eredményez, így a befektetés akár néhány éven belül megtérülhet.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A projekt az „Európai Mezőgazdasági Vidékfejlesztési Alap: a vidéki térségekbe beruházó Európa – European Agricultural Fund for Rural Development: Europe investing in rural areas” VP3 programnak a „Cirkuláris modellek precíziós rendszer-támogatása tejtermelő gazdaságokban” projektje (azonosító: 1906020653) támogatásával valósult meg.

IRODALOM

1. BARKEMA, H. W. – VON KEYSERLINGK, M. A. G. et al.: Invited review: Changes in the dairy industry affecting dairy cattle health and welfare. *J. Dairy Sci.*, 2015. 98. 7426–7445.
2. BEWLEY, J.: Precision dairy farming: advanced analysis solutions for future profitability. In: *Proc. First North American Conference on Precision Dairy Management*, Toronto, Canada, 2010. 2–5.
3. CABRERA, V. E.: Invited review: Helping dairy farmers to improve economic performance utilizing data-driving decision support tools. *Animal*, 2018. 12. 134–144.
4. DRANSFIELD, M. B. – NEBEL, R. et al.: Timing of insemination for dairy cows identified in estrus by a radiotelemetric estrus detection system. *J. Dairy Sci.*, 1998. 81. 874–882.
5. EDWARDS, J. P. – DELA RUE, B. T. – JAGO, J. G.: Evaluating rates of technology adoption and milking practices on New Zealand dairy farms. *Anim. Prod. Sci.*, 2015. 55. 702–709.
6. ESPETVEDT, M. N. – REKSEN, O. et al.: Data quality in the Norwegian dairy herd recording system: Agreement between the national database and disease recording on farm. *J. Dairy Sci.*, 2013. 96. 2271–2282.
7. FODOR, I. – ABONYI-TÓTH, Zs. – ÓZSVÁRI, L.: Management practices associated with reproductive performance in Holstein cows on large commercial dairy farms. *Animal*, 2018. 12. 2401–2406.
8. FODOR, I. – BAUMGARTNER, W. – ABONYI-TÓTH, Zs. – LANG, Zs. – ÓZSVÁRI, L.: Associations between management practices and major reproductive parameters of Holstein-Friesian replacement heifers. *Anim. Reprod. Sci.*, 2018. 188. 114–122.
9. FODOR, I. – GÁBOR, Gy. – LANG, Zs. – ABONYI-TÓTH, Zs. – ÓZSVÁRI, L.: Relationship between reproductive management practices and fertility in primiparous and multiparous dairy cows. *Can. J. Vet. Res.*, 2019. 83. 218–227.
10. FODOR, I. – LANG, Zs. – ÓZSVÁRI, L.: Relationship of dairy heifer reproduction with survival to first calving, milk yield and culling risk in the first lactation. *Asian Austral. J. Anim. Sci.*, 2020. 33. 1360–1368.
11. FOGARASSY, Cs. – OROSZ, Sz. – ÓZSVÁRI, L.: Evaluating system development options in circular economies for the milk sector – Development options for production systems in the Netherlands and Hungary. *Hung. Agric. Eng.*, 2016. 30. 62–74.
12. FRICKE, P. M. – GIORDANO, J. O. et al.: Reproductive performance of lactating dairy cows managed for first service using timed artificial insemination with or without detection of estrus using an activity monitoring system. *J. Dairy Sci.*, 2014. 97. 2771–2781.
13. GARGIULO, J. I. – EASTWOOD, C. R. et al.: Dairy farmers with larger herd sizes adopt more precision dairy technologies. *J. Dairy Sci.*, 2018. 101. 5466–5473.
14. GERBER, P. – VELLINGA, T. et al.: Productivity gains and greenhouse gas emissions intensity in dairy systems. *Livest. Sci.*, 2011. 139. 100–108.
15. GROENENDAAL, H. – GALLIGAN, D. T.: Making informed culling decisions. *Adv. Dairy Technol.*, 2005. 17. 333–344.
16. HALASA, T. – HUIJPS, K. et al.: Economic effects of bovine mastitis and mastitis management: a review. *Vet. Quart.*, 2007. 29. 18–31.
17. HEJEL P. – JURKOVICH V. – KOVÁCS P. – BAKONYI M. – KÖNYVES L.: A robotizált fejési rendszerek elterjedését és hatékony működtetését befolyásoló tényezők Irodalmi összefoglaló. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2018. 140. 289–301.
18. HOGEVEEN, H. – KAMPHUIS, C. et al.: Sensors and clinical mastitis – The quest for the perfect alert. *Sensors (Basel)*, 2010. 10. 7991–8009.
19. HOVINEN, M. – AISLA, A. M. – PYÖRÄLÄ, S.: Accuracy and reliability of mastitis detection with electrical conductivity and milk colour measurement in automatic milking. *Acta Agric. Scand., Sect A*, 2006. 56. 121–127.
20. IVANYOS, D. – MONOSTORI, A. – NÉMETH, Cs. – FODOR, I. – ÓZSVÁRI, L.: Associations between milking technology, herd size and milk production parameters on commercial dairy cattle farms. *Mjekarstvo*, 2020. 70. 103–111.
21. LIBOREIRO, D. N. – MACHADO, K. S. et al.: Characterization of peripartum rumination and activity of cows diagnosed with metabolic and uterine diseases. *J. Dairy Sci.*, 2015. 98. 6812–6827.
22. LOPEZ, H. – SATTER, L. – WILTBANK, M.: Relationship between level of milk production and estrous behavior of lactating dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.*, 2004. 81. 209–223.
23. MATTACHINI, G. – ANTLER, A. et al.: Automated measurement of lying behavior for monitoring the comfort and welfare of lactating dairy cows. *Livest. Sci.*, 2013. 158. 145–150.
24. MAYO, L. M. – SILVIA, W. J. et al.: Automated estrous detection using multiple commercial precision dairy monitoring technologies in synchronized dairy cows. *J. Dairy Sci.*, 2019. 102. 2645–2656.
25. MOLLENHORST, H. – RIJKAART, L. J. – HOGEVEEN, H.: Mastitis alert preferences of farmers milking with automatic milking systems. *J. Dairy Sci.*, 2012. 95. 2523–2530.
26. MÜLLER, R. – SCHRADER, L.: A new method to measure behavioural activity levels in dairy cows. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 2003. 83. 247–258.
27. NEBEL, R. L. – DRANSFIELD, M. et al.: Automated electronic systems for the detection of oestrus and timing of AI in cattle. *Anim. Reprod. Sci.*, 2000. 60–61. 713–723.
28. ÓZSVÁRI L. – GYÖRGY K. – ILLÉS B. Cs. – BÍRÓ O.: A tőgygyulladás által okozott gazdasági veszteségek számszerűsítése egy nagyüzemi hols-tein-fríz tehenészetben. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2003. 125. 273–279.
29. ÓZSVÁRI L. – KERÉNYI J.: A szaporodásbiológiai zavarok által okozott gazdasági veszteségek számszerűsítése egy nagyüzemi holstein-fríz tehenészetben. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2004. 126. 523–531.
30. QUIST, M. A. – LEBLANC, S. J. et al.: Milking-to-Milking Variability for Milk Yield, Fat and Protein Percentage, and Somatic Cell Count. *J. Dairy Sci.*, 2008. 91. 3412–3423.
31. RUTTEN, C. J. – VELTHUIS, A. G. J. et al.: Invited review: Sensors to support health management on dairy farms. *J. Dairy Sci.*, 2013. 96. 1928–1952.
32. SENGER, P. L.: The estrus detection problem: New concepts, technologies, and possibilities. *J. Dairy Sci.*, 1994. 77. 2745–2753.
33. SENGER, P.: *Pathways to Pregnancy and Parturition*, 2nd ed. Current Concepts, Ames, IA. 2005.
34. TULLO, E. – FONTANA, I. – GUARINO, M.: Precision livestock farming: An overview of image and sound labelling. In *Proc. Precision Livestock Farming*, 2013. 30–38.
35. TULLO, E. – FONTANA, I. et al.: Technical note: Validation of a commercial system for the continuous and automated monitoring of dairy cow activity. *J. Dairy Sci.*, 2016. 99. 7489–7494.
36. USDA. National Agricultural Statistics Service. Accessed May 7, 2017. https://www.nass.usda.gov/Charts_and_Maps/Milk_Production_and_Milk_Cows/.
37. WELLER, J. I. – EZRA, E.: Genetic and phenotypic analysis of daily Israeli Holstein milk, fat, and protein production as determined by a real-time milk analyzer. *J. Dairy Sci.*, 2016. 99. 9782–9795.

Közlésre ér.: 2020. okt. 26.

Pyothorax in cats
Case report and literature
review

Zs. Lipka^{1*}
Z. Lajos²

1. Kedvenc Állatorvosi Rendelő,
H-2310 Szigetszentmiklós, Jókai u 33.

*e-mail: lipka.zsuzsanna@netsmith.hu

2. Duo-Bakt Állatorvosi Mikrobiológiai
Laboratórium, Veresegyház

Gennyes mellúri folyadékgyülem macskában

Esetbemutató és irodalmi áttekintés

Lipka Zsuzsanna^{1*}, Lajos Zoltán²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy pyothorax miatt kezelt macska esetén keresztül áttekintik a betegség oktatását, diagnosztikáját, kezelését és mikrobiológiai vonatkozásait, valamint összefoglalják a Duo-Bakt Állatorvosi Mikrobiológiai Laboratóriumban 2015–2019 között vizsgált mellúri folyadékminták baktériumtenyésztéssel kapott eredményeit. A pyothorax a mellüregben genny felhalmozódásával járó súlyos betegség. Oktana sokrétű lehet. Diagnosztizálása a kórelőzményen, fizikális vizsgálaton alapul, amit képalkotó eljárásokkal és a mellüregi folyadék laboratóriumi vizsgálatával támaszthatunk alá. Kezelése elsősorban antimikrobiális terápián és a genny eltávolításán alapul.

SUMMARY

Objectives: The aim of this article is to present pyothorax in cats. A clinical case is discussed, detailing the aetiology, diagnosis, treatment and microbiology of the disorder.

Background: Pyothorax, also known as thoracic empyema, is characterized by the accumulation of septic purulent fluid within the pleural space. While the actual route of pleural infection often remains unknown, the main reason seems to be the aspiration of the oral cavity flora.

Diagnosis is based on the history, physical examination, thoracic imaging, the cytologic examination and bacterial culture of pleural fluid. The main symptoms are tachydyspnoe, cyanosis, coughing, fever, anorexia, but sometimes it can cause rapid death without significant signs. Physical examination is important to recognize respiration nil in the lower third of the chest by phonendoscopy.

Results: The essence of the therapy is the removal of the thoracic exudate and antimicrobial therapy. There are more options to remove the fluid, like thoracocentesis, intermittent or continuous thoracic drainage, thoracic lavage, video-assisted thoracic surgery, and traditional thoracotomy.

The antimicrobial therapy must be based on the cultivation of pleural effusion and the antibiotic sensitivity of the cultured bacteria. The first choice antibiotic is amoxicillin-clavulanic-acid in 20–30 mg/kg bid dosage intravenously.

The prognosis is variable but can be good with appropriate treatment.

The authors summarise the results of culturing from pleural fluid in 2015–2019 in Duo-Bakt Veterinary Laboratory, as well.

KISÁLLAT

ESETBEMUTATÁS

Egy 10 éves, oltatlan, kinti tartású, ivaros kandúr macskát azzal a panasszal hoztak a rendelőnkbe, hogy körülbelül egy hete beteg, egy állatorvos kollégától kétszer kapott valamilyen injekciót, de állapota romlott. Eleinte még evett, de két napja már étvágtalan volt, és nehezen vette a levegőt.

Egy 10 éves, oltatlan, kinti tartású, ivaros kandúr étvágtalansággal és nehézlégzéssel került vizsgálatra

A mellüregből 50 ml sűrű, zavaros, szeptikus eredetű exsudátumot szívtak le

A kezelés hatására a macska állapota javulni kezdett, majd meggyógyult

Beérkezéskor az állat rossz általános állapotban volt, testhőmérséklete 39,7 °C volt, súlyos kiszáradás és cachexia jellemezte. A szőrzetében bolhák, mindkét fülében nagy mennyiségű barnás-fekete váladék volt. Mindkét szemén kevés hurutos váladék és a kötőhártya duzzanata látszott. A szájüregben súlyos fokú fogkövességet, bűzös szájszagot és cianotikus nyálkahártyát figyeltünk meg. Súlyos fokú tachydyspnoét, a mellkas alsó és középső harmadában hiányzó légzési zörejt, a felső harmadában pedig felerősödött alaplégzési hangokat hallottunk. Kopogtatással a mellüreg alsó és középső részében tompa, a felsőben dobos kopogtatási hangokat hallottunk. A hasüreg áttapintható volt, a macska fájdalmat nem jelzett, undulatio nem volt kiváltható, a vesék enyhén megnagyobbodtak, normál felszínűek voltak, a húgyhólyag közepesen telt volt. Rövid fizikális vizsgálatot követően maszkon át oxigént lélegeztünk be az állattal, hogy állapotát stabilizáljuk, és amint lehetett, elvégeztük a mellüreg lecsapolását.

A mellüregből, a terület borotválása és fertőtlenítése után, kb. 50 ml vörhenyes, átlátszatlan, zavaros és sűrű folyadékot szívtunk le, miután az állat légzése javult, a nyálkahártyák színe halvány rózsavörösre rendeződött.

A vérből rutin laboratóriumi vizsgálat, a mellüri folyadékból citológiai vizsgálat történt. A vérképben leukocytosis mutatkozott balra tolódással, a biokémiai értékekben enyhe fokú azotaemia, AST- és amilázemelkedés, enyhe hyperglycaemia, és hypoproteinaemia volt megfigyelhető (1. táblázat).

A mellüri folyadékgyülem citológiai vizsgálatával szeptikus exsudatumnak bizonyult.

A kezelés Synulox injekció (amoxicillin-klavulánsav 20 mg/ttkg SID), Klion infúzió (metronidazol 20 mg/ttkg BID), Neovit-B injekció, Furosemid injekció (furosemid 2 mg/ttkg BID), Salsol infúzió (70 ml/ttkg), Duphalyte infúzió és Cestal cat tablettából állt.

A következő napokban a macska állapota fokozatosan javult, a lecsapolható mellüri folyadék mennyisége csökkent, színe és állaga tisztult. Az állat testhőmérséklete másnapra normalizálódott, étvágya kissé javult. A kezelését a következő négy napban ismételt thoracocentesis, Synulox injekció, Klion infúzió, Neovit-B injekció, Furosemid injekció, Quamatel injekció (famotidin 0,5 mg/ttkg), Ringer infúzió (30 ml/ttkg), Duphalyte infúzió és egyszeri alkalommal Effipro spray (fipronil) alkotta. A kezelés hatodik napjától hányás lépett fel, ekkor a fizikális vizsgálat során az állat élénk volt, testhőmérséklete 38,2 °C. A has áttapintása során fájdalmat nem jelzett, nem volt érzékeny, kóros rezisztenciát nem tapasztaltunk, csak üres beleket. A mellkas felett felerősödött légzési zörejt hallottunk, de a felvétel során tapasztaltnál enyhébb mértékben. Sercegést, pattogást, kifejezett dörzszörejt nem tapasztaltunk. A kezelése Quamatel injekció, Neovit-B injekció, Cerenia inj. (maropitant-citrát 1 mg/ttkg), Convenia inj. (cefovecin 8 mg/ttkg), Ringer infúzió, Furosemid injekció volt. A következő 3 napban a hányás folytatódott. Az elvégzett mellkasröntgen-vizsgálat alapján a mellüri folyadékgyülem megszűnt, a tüdőben és a mellüregben kóros elváltozás nem volt látható. A Wittness FELV/FIV gyorsteszt (Zoetis) negatívnak bizonyult. Hasi ultrahangvizsgálattal a gyomor- és bélfal echogenitása fokozódott, a perisztaltika felgyorsult. Ez alapján a feltételezett gyomor-, ill. bélgyulladásra Quamatel injekciót, Neovit-B injekciót, Cerenia injekciót, Ringer infúziót, Venter granulátumot (sukralfat), és diétás eleséget kapott. Ezután a hányás megszűnt, az állat jó étvággal evett. Még öt napig folytattuk a kezelést Endia pasztával és Venter granulátummal. Két héttel később a tulajdonos jó általános állapotról és jó étvágyról számolt be normál légzés mellett.

1. TÁBLÁZAT. *Pyothoraxos macska laboratóriumi vérvizsgálatának eredménye***TABLE 1.** *Blood test results of a cat with pyothorax*

Haematológia		Referencia	Biokémia		Referencia
Fehérvérsejtszám	25,88 G/l	6–11 G/l	Albumin	25,3 g/l	25–40 g/l
Vörösvérsejtszám	8,23 T/l	5–10 T/l	Globulin	43,7 g/l	
Haemoglobin	117 g/l	90–150 g/l	Total protein	69 g/l	58–80 g/l
Haematocrit	37,66%	30–44%	AST	114 U/l	5–50 U/l
Thrombocytaszám	233 G/l	90–150 G/L	ALT	29 U/l	5–50 U/l
Neutrophil granulocyta	89,4%	60–78%	ALKP	56 U/l	20–160 U/l
Eosinophil granulocyta	1,9%	2–6%	Amiláz	2740 U/l	400–1300 U/l
Lymphocyta	8,2%	14–30%	Glükóz	7,4 mmol/l	4,5–5,5 mmol/l
Monocyta	0,4%	0–4%	Karbamid	21,5 mmol/l	3,5–10 mmol/l
Basophil granulocyta	0,1%	0–1%	Kreatinin	185 µmol/l	40–170 µmol/l
Stab	10%	0–4%			

Macskában a mellüreg két fele között átjárás van

Számos okból halmozódhat fel folyadék a mellhártya lemezei között

ANATÓMIAI ÁTTEKINTÉS, KÓRÉLETTANI VONATKOZÁSOK

A mellüreg egy virtuális tér, ami a tüdő, ill. a mellkasfal között van, és a visceralis ill. a parietalis mellhártya béleli. Középen a mediastinum választja ketté, de az emberrel ellentétben macskákban van átjárhatóság a két oldal között. Egészséges állatokban is jelen van egy kis mennyiségű folyadék, ami segíti a savóshártyák egymáson való elcsúszását/mozgását. Ennek a mennyisége állandó a folyadékfiltráció és -felszívódás (ill. a nyirokkeringés) egyensúlya következtében. Ilyenkor egyensúlyban van a vér hidrosztatikai nyomása és a vérplazma ozmotikus nyomása a pleuralis térrel. Gyulladás következtében az érfalak permeabilitása fokozódik, a gyulladásos sejtek fokozott migrációja és a mesothelsejtek reaktív proliferációja zajlik, és a gyulladásos fehérjék (globulinok, akutfázis-fehérjék, cytokinek, vasoaktív mediátorok) koncentrációja emelkedik. A kapillárisokban a vér hidrosztatikus nyomása is nőhet a véráramlás fokozódása miatt, így gyulladásos exsudatum képződik. A parietalis mellhártyagyulladás, ödéma, fibrinkiválás miatti megvastagodása akadályozhatja a nyirok visszaáramlását, ezáltal is hozzájárulhat a folyadékgyülem képződéséhez (2, 10). A nyirokkeringés zavara miatt akadályozott fehérjefelszívódás a pleuralis tér kolloidozmotikus nyomásfokozódása révén vezet további folyadékfelhalmozódáshoz.

Egy 306 esetet vizsgált retrospektív tanulmányban az összes mellüri folyadékgyülem 8,8%-a bizonyult gennyes jellegűnek. Leggyakoribbnak a cardiogén eredetet találták (35,3%), majd a daganatos oktanú következett 30,7 %-kal. FIP (macskák fertőző hashártyagyulladás) az esetek 8,5%-ban, chylothorax 4,6%-ban, vegyes jelleg 3,7%-ban fordult elő. 8,5 %-ban figyeltek meg egynél több háttérókot (8).

OKTAN

Mivel a kórlefolyás általában hosszú, a tünetek kialakulásakor a kiváltó ok legtöbbször már nem mutatható ki.

Amennyiben fertőző oktan tapasztalható, többféle forrás is elképzelhető. Lehetséges fertőzési forrás lehet szomszédos szervekről való átterjedés, úgymint bronchopneumonia, parapneumoniás (tüdőmenti/környéki) terjedés, nyelőcsősérülés, mediastinitis, valamint közvetlen bejutás (áthatoló mellkasfali trauma, vándorló idegentest, iatrogén thoracocentesis, mellkasi sebészet), ill. haematogen, lymphogen szóródás is (2).

Korábban a leggyakoribb kiváltó oknak a verekedésből, harapásból eredő mellkasfali sérülést találták, ezt támasztja alá, hogy a mellüregből izolált baktériumflóra sokszor megegyezik/hasonló a macskaharapásból kialakult tályogokban található baktériumokkal. Késő nyáron, ill. esős hónapokban, amikor kevésbé jellemző a macskák közti verekedés, ritkábban fordul elő pyothorax (4, 10). Ennek ellentmond viszont, hogy sem a kijáró életmód, sem a hímivar nem predisponál pyothoraxra (2, 12).

Más tanulmányok a parapneumoniás terjedést találták gyakoribbnak. Felső légúti fertőzéseket követő tüdőgyulladás is vezethet pyothoraxhoz, ami kórbonctani vizsgálattal is alátámasztható (12).

Leírtak még *Aelurostrongylus abstrusus* és *Toxocara cati* lárvamigrációt követő pyothoraxot is (10). A lárvamigráció miatt károsodott tüdőszövetben könnyebben kialakulhat másodlagos bakteriális fertőződés, főleg kölykökben.

Haematogen ill. lymphogen szóródás (nocardiosis, tuberculosis) macskákban jellemzően nem okoz pyothoraxot (4).

Újabb kutatások szerint a száj-garatüregi flóra aspirációja a legjelentősebb kiváltó ok (2). Ennek hátterében állhat az állattartási szokások változása, elterjedtebb ivartalanítás, zártabb tartás.

MIKROBIOLÓGIA

Szakirodalmi adatok alapján legtöbbször szájüregi, ill. felső légúti flórát találnak pyothoraxból származó minták tenyésztése során (10, 12), úgymint *Escherichia coli*, *Rhodococcus equi*, *Pasteurella*, *Actinomyces*, *Nocardia*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Klebsiella* és *Proteus* fajok. Az anaerob flórát pedig a *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Clostridium* és *Porphyromonas* fajok alkotják.

Gombák nagyon ritkán tenyésznek ki mellüri mintákból, *Cryptococcus* fajok, *Candida albicans* és *Blastomyces dermatitidis* fordulhat elő (4).

A Duo-Bakt Állatorvosi Mikrobiológiai Laboratóriumba 2015–2019 között összesen 302 mellüri folyadékminta érkezett tenyésztésre, ebből 290 esetben anaerob tenyésztés is történt az aerob mellett. A vizsgált mintákból 189 esetben sikerült valamilyen kórokozót kitenyészteni. 30 esetben nagyon összetett, kevert anaerob baktériumflórát tartalmazó tenyészet miatt nem készült rezisztenciavizsgálat, így azt csak 159 eset mintájából végeztünk.

A vizsgált 159 esetből volt 9, ahol a dúsításból olyan kontaminációgyanús baktérium tenyészett ki, amelyek kóroki szerepe valószínűtlen. A maradék 150 pozitív eset 258 baktériumtörzzsel szerepel statisztikánkban, ezt vesszük 100%-nak (2. táblázat). Látszik, hogy átlagosan 1,72 baktériumtörzs, tehát csaknem „kétféle” baktérium tenyészett ki mintánként, bizonyítva a polimikrobás jelleget.

Az első csoportba 29 db (11,2%) mintából kitenyészett *Actinomyces* fajok kerültek. Ezek Gram-pozitív capnofil aerob/semianaerob pálcák, amelyek gyakran monokultúrában, szintenyészetben nőnek ki. *Actinomyces* esetén hosszú, akár 4–6 hét, sőt 2–3 hónap amoxicillin (klavulánsav nélkül), vagy doxiciklin, esetleg pradofloxacin kúra javasolt.

A második csoportot három kisebb alcsoportra oszthatjuk.

Az első alcsoportot 60 (23,3%) törzzsel a *Pasteurella* fajok alkotják. Ide soroltuk a hozzájuk közel álló Neisseriákat, Haemophilusokat is. A Pasteurellák aerob Gram-negatív coccobacillusok, a szájüregi flóra hagyományos alkotói.

A legújabb adatok szerint a pyothoraxot leggyakrabban száj-garatüregi baktériumok okozzák aspiráció nyomán

Összesen 302 mellüri folyadékminta baktériumtenyésztéses vizsgálati eredményeit elemezték

Az esetek 11,2%-ában Actinomyces fajokat tenyésztettek ki

2. TÁBLÁZAT. Pleurális folyadék baktériumtenyésztéses eredményei, 2015–2019**TABLE 2.** Results of bacterial culturing from feline pleural fluid samples 2015–2019

Csoportok	Besorolás	Javasolt kezelés	Egyéb	Előfordulás
1. <i>Actinomyces</i> spp.	Gram-pozitív pálcá	amoxicillin (klavulánsav nélkül), doxiciklin, pradofloxacin 4 hét–3 hónap	színtenyészet	29 db, 11,2%
2/a. <i>Pasteurella</i> spp. és hasonlók	Gram-negatív coccobacillusok	klinikai javulás függvényében, általános elvek szerint	kevert kultúra	60 db, 23,3%
2/b Bacteroidesek, Fusobacteriumok, Prevotellák, Porphyromonasok	Gram-negatív anaerob pálcák	általános elvek szerint, rezisztencia előfordul	kevert kultúra	71 db, 27,5%
2/c <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Veillonella</i> , alfa hemolizáló <i>Streptococcus</i> , béta hemolizáló <i>Streptococcus</i>	vegyes coccusok	penicillin, clindamicin metronidazol, fluorokinolonok	kevert kultúra	45 db, 17,4%
3. <i>Mycoplasma</i> spp.	capnofil, Gram szerint nem festődnek	makrolidok (azitromicin, klaritromicin), doxiciklin, fluorokinolonok	színtenyészet	6 db, 2,4%
4. <i>Salmonella</i> sp.	Gram-negatív pálcá	általános elvek szerint, elsősorban fluorokinolonok	színtenyészet	1 db, 0,4%
5. Egyéb (coliformok, proteusok, anaerob Gram-pozitív pálcák, staphylococcusok)	vegyes	általános elvek szerint	2. csoporttal vegyes tenyészetekben kóroki szerepük kétes	46 db, 17,8%

A szájüregi flórát alkotó baktériumok többnyire kevert fertőzéseket okoznak

Ebből 47 *P. multocidának* bizonyult, amely ennek a csoportnak a legvirulensebb tagja. A kezelés hosszát elég a klinikai javulás fényében kialakítani. Általában kevert fertőzés része, Gram-negatív anaerob pálcákkal, és coccusokkal társul.

A második alcsoportba a hagyományos Gram-negatív anaerob pálcák sorolhatóak 71 (27,5%) törzssel, úgymint Bacteroidesek, Fusobacteriumok, Prevotellák, Porphyromonasok. Ebben a csoportban gyakran merül fel az anaerobellenes szerekre kialakult rezisztencia. Ezek a baktériumok is a szájüregi flóra részei, általában kevert kultúrában tenyésznek ki. A kezelést az általános elvek szerint kell végezni, az esetleges antibiotikumrezisztencia figyelembevételével.

A harmadik alcsoportba a vegyes coccus-félék tartoznak 45 (17,4%) törzssel, úgymint *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, α -hemolizáló és β -hemolizáló *Streptococcus* fajok. Kiemelendők a β -hemolizáló *Streptococcusok* (6 törzs), amelyek komoly virulencia-faktorokkal rendelkeznek. Szintén a szájüregi flóra alkotói. Általában penicillin-, klindamicin-érzékenyek, metronidazolra, fluorokinolonokra pedig változó az érzékenységük.

A harmadik csoportba 6 db (2,4%) *Mycoplasma* faj okozta eset került, ezek többségében monokultúrában tenyésztek ki. Kezelésükre makrolidok, pl. azitromicin, klaritromicin, vagy doxiciklin, esetleg fluorokinolonok javasolhatók.

A negyedik csoportban egyetlen *Salmonella* okozta eset van (0,4%), amely szepszis/bakteriémia részeként fordult elő. Immunszuppresszált betegekben alakulhat ki ritkán, mint az extraintestinalis salmonellosis egyik formája.

Az ötödik csoportba 46 (17,8%) törzs került. Ide coliformok, Proteusok, anaerob Gram-pozitív pálcák, Staphylococcusok és aerob Gram-pozitív pálcák (az Actinomycesek kivételével) sorolhatók. Szintén főleg a szájüregi flóra részei. Ebben a csoportban nem jellemző az antibiotikumrezisztencia, az empirikusan választott vagy a célzott kezelés is hatékony ellenük. Ezek lehetnek kontamináló baktériumok, ill. a garat átmeneti vagy állandó lakói is, így a kórfolyamatban is csak alkalmilag vesznek részt. Nem egyértelmű a kóroki szerepük. Általában a többi csoporttal együtt egyes tenyészetekben fordulnak elő

A MELLŰRI FOLYADÉKGYÜLEM KLINIKAI TÜNETEI ÉS DIAGNÓZISA

Pyothorax leginkább fiatal, 3–6 év közötti állatokban jelentkezik

Pyothorax inkább fiatal állatokban jelentkezik, de bármely életkorban előfordulhat, leggyakrabban 3–6 év között (4). Ivari vagy fajtapredispozíció nem jellemző. Enyhe esetekben nem specifikusak a tünetek, és a kialakulásuk ideje napoktól akár hónapokig is terjedhet (4). A tünetek sokszor csak akkor válnak feltűnővé, mikor már igen kevés légzési kapacitás maradt. Pyothorax ezáltal okozhat hirtelennek tűnő elhullást is (2). Az esetek egy részében a tünetek nem specifikusak, a dyspnoe akár 20%-ban hiányozhat is, normothermia lehet akár 35%-ban, ami magyarázhatja azt, hogy a *post mortem* pyothoraxszal diagnosztizált macskák 10–33%-át miért nem tudták az elhullás előtt diagnosztizálni (2, 12).

Vezető tünet a szapora és nehezített légzés

Nagyobb mennyiségű mellűri folyadékgyülem felhalmozódásakor a vezető tünet a szapora és nehezített légzés, sokszor jellemző a tátott szájú labiális légzés, nemegyszer cyanózissal társulva. Járhat tovább köhögéssel, bágysággal, lázzal, hypothermiával, fogyással és anorexiával.

Fizikális vizsgálat során kiemelendő, hogy fonendoszkóppal a mellkas alsó felében *respiratio nulla* tapasztalható, azaz nincs légzési zöreje, felette felerősödött alaplégzési hangok hallhatók. A szívhangok tompák, távoliak. Kopogtatással vízszintes határu tompulat található.

Sok esetben előfordul szepszis, ill. SIRS (systemic inflammatory response syndrome, általános gyulladási reakció), ilyenkor sápadt nyálkahártya, hypothermia, tachy- vagy bradycardia és dehydratio jellemző (12).

Mellkasi röntgenfelvétel általában az elsődleges képalkotó diagnosztikai eszköz, de súlyos légzési nehézség esetén megelőzi a terápiás mellkascsapolást.

Röntgenfelvételen kisebb mennyiségű folyadék esetén a folyadék a tüdőlebenyek között, ill. a lebenyek és a mellkasfal között jelenik meg. Ilyenkor az interlobuláris fissurák láthatóvá válnak, a sternum mentén pedig homogén folyadékárnyék jelenik meg. Nagyobb mennyiségű folyadék esetén a szív kontúrja és a rekeszvonala elmosódottá válik, a mellkas általános denzitása fokozódik, súlyos esetben a trachea és a centrális tüdőterületek kivételével más képlet nem azonosítható (1. ábra) (1). A röntgenvizsgálatot a thoracocentesis, ill. mellkasi drainaige után indokolt újra elvégezni.

Bár folyadékgyülem egyoldali is lehet, gyakoribb (70–90%) a bilaterális megjelenés (12).

A mellűri folyadékgyülem diagnózisa felállítható a kórelőzmény és klinikai tünetek alapján, amit röntgenfelvétel is alátámaszthat, de a pyothorax kimondásához a folyadékgyülem citológiai, ill. tenyésztési vizsgálata is szükséges.

Vér-, ill. vizeletvizsgálat is javasolt az állat általános állapotának felméréséhez. A vérképben általában neutrophiliás leukocytosis fordul elő balra tolódással, vagy anélkül, de lehet neutropenia balra tolódással. Enyhe-közepes normocyter, normochrom aneamia is jelentkezhet (4).

Biokémiai eltérések lehetnek hypoproteinaemia, hyperglobulinaemia, hypo- vagy hyperglycaemia, elektrolit-eltérések, megemelkedett májenzim-aktivitás (aszpartát aminotranszferáz, AST) és totálbilirubin-koncentráció (12).

A pyothorax kimondásához a folyadékgyülem citológiai, ill. tenyésztési vizsgálata is szükséges

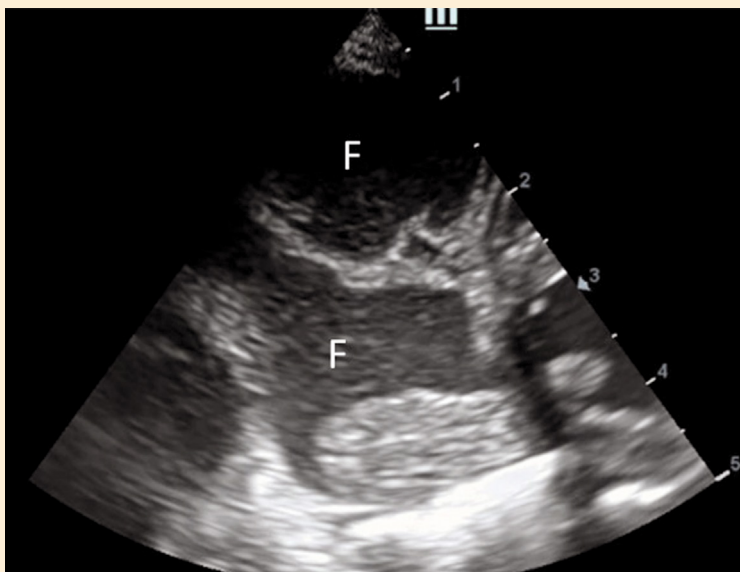
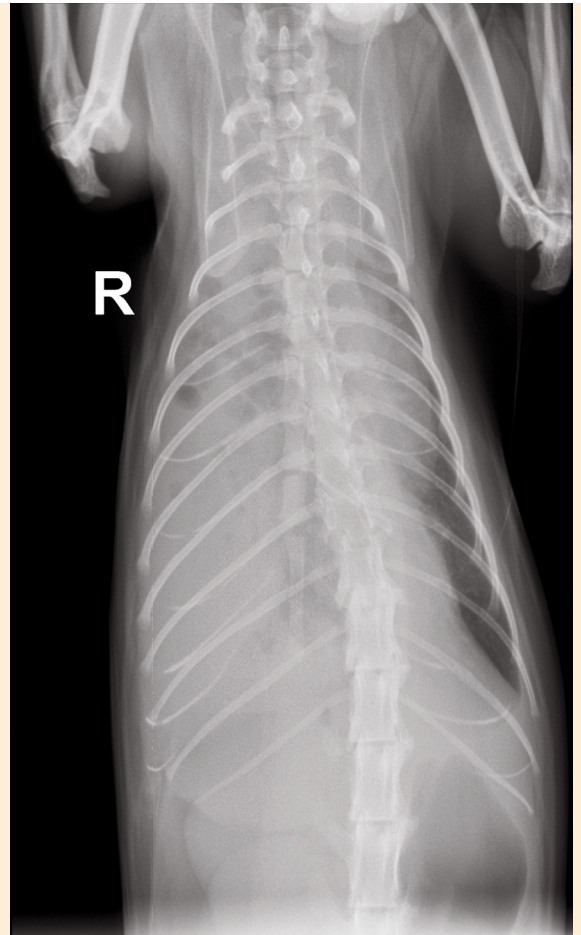


1. ÁBRA. Kétoldali mellűri folyadékgyülem macskában, amely a jobb oldalon sokkal kifejezettebb

A gázbuborékok jelenléte a folyamat éves jellegére utalhat. A klinikai vizsgálat pyothoraxot igazolt
(DR. ARANY-TÓTH ATTILA felvételei)

FIGURE 1. Bilateral thoracic fluid accumulation in a cat, affecting the right side more severely

The presence of air bubbles may suggest putrid nature of the process. The clinical examination verified the pyothorax
(Courtesy of DR. ATTILA ARANY-TÓTH)



2. ÁBRA. Szabad mellűri folyadékgyülem (F) macskában

A folyadék nem echomentes, ami exsudatum jelenlétére utal
(DR. KISS GERGELY felvétele)

FIGURE 2. Thoracic fluid accumulation (F) in a cat

The echogenicity of the fluid indicates the presence of exudate
(Courtesy of DR. GERGELY KISS)

Nem találtak egyértelmű összefüggést macskák FeLV- (feline leukaemia virus), ill. FIV- (feline immunodeficiency virus) fertőzöttsége és a pyothorax előfordulása között, de a FeLV-pozitivitás rontja a kórjóslatot (2).

Ultrahangvizsgálat heveny esetekben segíthet a mellűri folyadékgyülem kimutatásában, a folyadék mennyiségének és minőségének becslésében, a pericardialis folyadékgyülemtől való elkülönítésében, ill. thoracalis képletek, idegentestek, tüdőtályogok azonosításában. Echomentes folyadék bármilyen eredetű lehet, míg a többé-kevésbé echodenz folyadék gyulladásos tartalmat, vézést, esetleg módosult transzudatumot sejtet (2. ábra) (6, 10). Időnként megfigyelhetők lebegő echodús „fonalak”, fibrinszálak, vagy letapadt pleurarészletek, amelyek a idült esetekben jelennek meg. A pericardialis folyadékgyülem követi a szív kontúráját, és a szabad mellüregtől a pericardium éles határral választja el (6). Az ultrahang segíthet a thoracocentézisben, egyéb mellűri mintavételezésekben, ill. mellkasi drain beültetésében is.

A komputertomográfia (CT), bár nem tartozik a mindennapi rutinba, igen hasznos kis mennyiségű folyadékgyülem kimutatására, ill. a mellüregi képletek, mediastinum, tüdő parenchyma és mellkasfal vizsgálatára. Segítségével kimutatható tüdőtályog, ill. idegen test is (11).

MINTAVÉTEL

**A mellkascsapoláshoz
diagnosztikai
és terápiás
vonatkozása is van**

Mellüri folyadékgyülem esetén a thoracocentesisnek részben diagnosztikai, részben terápiás vonatkozása is van. Az ultrahang segítheti a mintavételt, de hiányában vakon is elvégezhető, lehetőleg az antimikrobiális terápia megkezdése előtt (10).

A mellüregben különböző típusú, minőségű és eredetű folyadék halmozódhat fel: transsudatum (hydrothorax), exsudatum (pyothorax), módosult transsudatum, nyirok (chylothorax), vér (haemothorax). A folyadék elemzése nélkülözhetetlen a diagnózis felállításához és a célzott kezeléshez. Az elemzés része a makroszkópos vizsgálat, Rivalta-próba, sűrűségmérés, magvassejtszám-számlálás, összfehérjeszint-mérés, kémhatásvizsgálat, citológiai vizsgálat, aerob és anaerob tenyésztés, biokémiai vizsgálatok (LDH, cukor). Már a punktatum állat melletti makroszkópos megjelenése is orientálhatja a vizsgálót: a transsudatum áttetsző, hígán folyó, vízszerű folyadék; a módosult transsudatum vörhenyes vagy sárgás, gyakran opaleszkáló; az exsudatum vörhenyes, sárgásbarna, zöldesbarna, sűrűbb, bűzös is lehet; a nyirok fehér, átlátszatlan, szintén sűrűn folyó. A részletes laboratóriumi eredmények megérkezéséig ez segít a kezelés indításában (5).

**Szeptikus, vagy nem
szeptikus gyulladás
esetén a felhalmozódó
folyadék exsudatum**

Exsudatumból akkor beszélhetünk, ha – szeptikus vagy nem szeptikus – gyulladáshoz vezető folyamatok állnak a kialakulás hátterében. A szeptikus formában valamilyen bakteriális, gombás fertőzés zajlik, nem szeptikus exsudatum oka lehet FIP vagy daganatos folyamatok okozta másodlagos gyulladás.

A transsudatum nem gyulladáshoz, hanem pangásos, fehérjehiányos, vagy egyéb folyamatok következménye. A módosult transsudatum biokémiai jellemzői és sejtszáma alapján a transsudatum és exsudatum határértékei közé esik. Kialakulhat transsudatum hosszan tartó jelenléte esetén, ami másodlagos steril gyulladást vált ki, egyes szeptikus gyulladások kezdeténél, ill. ide tartoznak a daganatok révén kialakuló folyadékgyülemek, a nyirok és a vér is (5).

A mellüri folyadékgyülem LDH-értéke, ill. a folyadékgyülem/szérumból total protein hányadosa is segít behatározni, hogy exsudatum vagy transsudatum-e az adott folyadék. Macskában a vér és a mellüri N-terminális pro B-típusú natriuretikus peptid (NT-proBNP) koncentrációjának mérése is segíthet elkülöníteni szíveredetű folyadékgyülemet az egyéb oktanútól. Az NT-proBNP magas szintje szívelégtelenségre utal (7), de ez előfordulhat pyothorax esetén is, ill. szintjét emelheti szepszis, veseelégtelenség és cukorbetegség is (7).

**Pyothorax esetén
a fehérjetartalom
30 g/L feletti, a magvas
sejtszám több, mint
7000/μL, döntően
neutrofil granulocyták,
a sűrűség ≥ 1,025**

Pyothorax esetén a mellüregben exsudatum képződik, a fehérjetartalom 30 g/L feletti, a magvas sejtszám több, mint 7000/μL, a sűrűség ≥ 1,025. A magvas sejtek túlnyomó részét (több, mint 85%) neutrophil granulocyták alkotják. Az LDH jellemzően 200 IU/L fölötti, a pH 6,9 vagy kisebb, a cukorszint 1,68 mmol/L alatti (2).

Mellkascsapolást jellemzően a jobb oldalon a 6–9. bordaközben, lehetőleg a borda előtt az alsó harmadban, a kopogtatással megállapított tompulat alatt végezzük alapos szőrnírással, bőrfertőtlenítés után. Kistestű állat esetén az állat a hasán fekszik, vagy egy segítő a levegőben tartja. Sürgősségi esetben ébren is kivitelezhető. A beszúráshoz megfelelő méretű – az állat méretéhez és a folyadék sűrűségéhez választott – steril vénakanült, vagy belső trokárral ellátott katétert használunk. A leszíváshoz háromutas csapot válasszunk, hogy zárt legyen a rendszer, és ahhoz illesztjük a fecskendőt (3. ábra). Cél minél több folyadékot eltávolítani. A zsigeri mellhártya elérésekor dörmögő-karcoló érzést tapasztalhatunk a kanülön/katéteren keresztül. Érdemes a bevezető thoracocentézist mindkét oldalon elvégezni, kivéve, ha egyoldali az elváltozás (2, 9).

A csapolással nyert folyadékból citológiai, biokémiai és baktériumtenyésztési vizsgálatokat is célszerű végezni

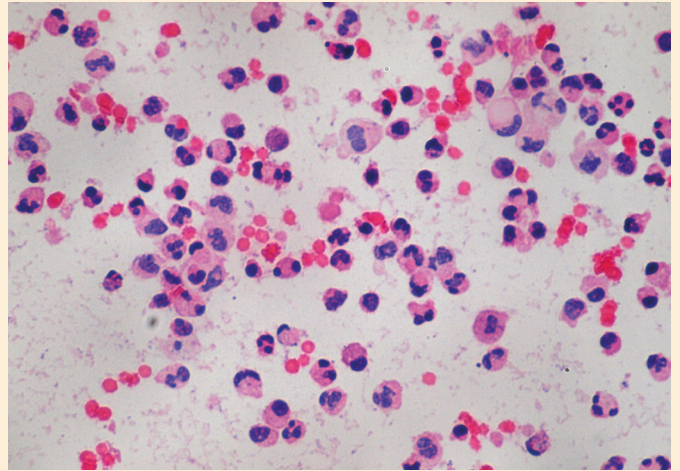
A folyadékból gyűjteni kell etilén-diamin-tetraecetsavas (EDTA-s) (lila, rózsaszín) és szérumos (piros, barna, fehér) csőbe is a citológiai és kémiai vizsgálatokhoz. A mikrobiológiai vizsgálatra szánt mintát egyrészt légtelenített kisméretű fecskendőben, másrészt transzporttáptalajba sülllesztett vattapálcán küldjük a laboratóriumba. Így mindkét mintatípus alkalmas anaerob tenyésztésre is. Mihamarabb, lehetőleg 24–48 órán belül, hűtve mikrobiológiai laboratóriumba kell juttatni. A kétféle mintatípus együttes használata javítja a tenyésztés hatékonyságát. Mélni kell a leszívott folyadék mennyiségét is.

A folyadék citológiai elemzése gyors, és hasznos információt nyújthat a baktériumok, ill. egyéb kórokozók jelenlétéről, morfológiájáról, elhelyezkedésükről (extra-/intracellularis) és nélkülözhetetlen a polimikrobás fertőzések felismerésében (2, 4). Különösen azért van erre szükség, mert kevert fertőzések esetén a tenyésztés során sokszor csak az aerob kultúra tenyészik ki. Érdemes tehát már az állat mellett is elvégezni módosított Wright-Giemsa (Diff-Quik) festéssel a citológiai vizsgálatot (4. ábra). A szerzők a napi gyakorlatban nem javasolják a Gram-festés alkalmazását e kórkép diagnosztikájában, mert nem tapasztalták gyakorlati előnyét.



3. ÁBRA. Thoracocentesis macskában (DR. KÁNTÁS KÁROLY szívességéből)

FIGURE 3. Thoracocentesis in a cat (Courtesy of DR. KÁROLY KÁNTÁS)



4. ÁBRA. Citológiai kenet macska gennyes mellüregi mintából A mintában legnagyobb számban szegmentált magú neutrophil granulocyták láthatók (DR. JAKAB CSABA felvétele)

FIGURE 4. Cytologic smear obtained from a cat with pyothorax Polymorphonuclear neutrophil granulocytes dominate the sample (Courtesy of DR. CSABA JAKAB)

KEZELÉS

Súlyos esetben azonnal meg kell kezdeni az oxigénterápiát

A kezelés két részre osztható: sebészeti és belgyógyászati terápiára, ill. ezek kombinációjára. Heveny esetben, súlyos nehezített légzés, ill. szepszis gyanúja esetén, legfontosabb az oxigenizáció javítása 100% oxigén adagolásával (oxigénketrecben vagy maszkon át), valamint a terápiás (és diagnosztikai) mellkascsapolás. A vér oxigénszaturációja nem invazív módon ellenőrizhető a fülkagylóra helyezett pulzoximéterrel. Kanülálás, vérvétel után rendezni kell az állat folyadék- és elektrolit-háztartását, szükség szerint kezelni kell a hypothermiát, hypoglycaemiát,

és az alacsony vérnyomást (3). Az oxigénigény csökkentése érdekében létfontosságú, hogy (a lehetőségekhez képest) minél kisebb stressznek tegyük ki az állatot.

ANTIMIKROBIÁLIS TERÁPIA

Széles spektrumú, aerob és anaerob baktériumok ellen ható antibiotikumot kell választani

Pyothorax esetén széles spektrumú, aerob és anaerob baktériumok ellen ható antibiotikumot kell választani. Ezt azután a tenyésztés és antibiotikumrezisztencia-vizsgálat eredménye ismeretében felül kell vizsgálni, és szükség esetén célzott terápiára módosítani.

Téves negatív tenyésztési eredményt kaphatunk, ha az állat a mintavétel előtt már kapott antibiotikumot, ill. nem megfelelő mintakezelés esetén is. Példaként említhetjük a minta levegővel való érintkezését, ill. a natív minta szobahőmérsékleten való tárolását.

Első körben választható antibiotikumnak macskában az amoxicillin-klavulánsavat (20–25 mg/ttkg BID) tekinthetjük (10), amelyet iv. kell adagolni, amíg stabilizálódik az állat állapota, és elkezd enni.

Fentiek alternatívája a cefuroxim (20–25 mg/ttkg, BID) + metronidazol (20 mg/ttkg, BID), vagy a ceftriaxon (50 mg/ttkg SID) + metronidazol (20 mg/ttkg, BID) kombinációja.

Másik alternatíva az enrofloxacin (10 mg/ttkg SID vagy 5–6 mg/ttkg BID) szintén metronidazollal kombinálva.

Amennyiben az állat önállóan táplálkozik, javasolható még a pradofloxacin is monoterápiában alkalmazva, hiszen kevert aerob/anaerob fertőzések esetén is hatásos (3). A pradofloxacin megfelelő felszívódásához szükséges a gyomor-bélrendszer elfogadható működése.

Kerülni kell az aminoglikozidokat a genyves pleurális térbe való nem megfelelő penetrációjuk, nephro- és ototoxicitásuk miatt.

A mosófolyadékba ellenjavallt antibiotikumok adagolása.

A kezelés hosszát az állat állapotának alakulása szabja meg, az állat gyógyulása, jelentős klinikai javulása után még 3–5 napig javasolt folytatni. Jó indikátor a mellűri folyadék eltűnése.

Általánosságban elmondhatjuk, hogy szájon át történő gyógyszeradagolásra jó, vagy jelentősen javuló általános állapot esetén lehet áttérni. Lehetőség szerint a megkezdett antibiotikumot folytassuk, de a célszerűség szabályai szerint, ha az állat javuló állapotba kerül, áttérhetünk akár egy másfajta antibiotikumra is. Erre jó példa a pradofloxacin alkalmazása.

MELLKASI DRAINAGE

Az antimikrobiális terápia önmagában kevés, szükség van mellkasi drainaige-ra is. A cél minél több folyadékot eltávolítani a mellüregből, ezzel javítani a beteg állapotán, ill. a képkalkító vizsgálatok értékelhetőségén.

Két fő módszer használható: a vékonytűs, szükség szerint ismételt thoracocentesis, és a mellkascsővezés. Az utóbbi mellkasi lavage-ra is használható (3). A thoracocentézis heveny esetben gyorsan és viszonylag egyszerűen kivitelezhető, utána pedig szükség esetén ismételhető, vagy mellkascsővezéssel folytatható a terápia. Újabb kutatások szerint egyszeri thoracocentesis után, ha visszatelik a folyadékgyülem, akkor mellkascsővezéssel javasolt folytatni a terápiát (3).

Thoracocentesis

Az egyszeri vagy ismételt vékonytűs thoracocentesis hatásosságát változóan értékelik, egyes tanulmányokban 50–80%-os mortalitást is tapasztaltak (10). Az ismételt vékonytűs thoracocentesis elsősorban akkor javasolható, ha kis mennyiségű folyadék van jelen, és a tüdőgyulladás az elsődleges kórfolyamat, valamint, ha eutanázia a másik lehetséges kimenetel, vagyis, ha (anyagyi, technikai okokból) nincs lehetőség a mellkascsővezésre. A döntésnél mérlegelni kell az

Első választás az amoxicillin-klavulánsav kombináció iv. adagolva

Szájon át történő gyógyszeradagolásra jelentősen javuló állapotban lehet áttérni

Fontos a lehető legtöbb folyadék eltávolítása a mellüregből

Ismételt vékonytűs mellkascsapolás kis mennyiségű folyadék esetén javasolt

állat állapotát és a kockázatokat. Szövődményként kialakulhat pneumothorax, haemothorax, tüdővérzés, fertőzés és reexpansion (visszatágulási) tüdőödéma (RPE – reexpansion pulmonary edema) (3, 10). Vérzést az intercostalis vagy tüdőartériák megsértése okozhat. A RPE egy potenciálisan életveszélyes szövődmény, amikor a krónikusan összeesett tüdőlebenyek túl gyors visszatágulása miatt vizenyő alakul ki. A drainage után 24 órán belül alakulhat ki, tachypnoe, dyspnoe, köhögés és keringési instabilitás jelentkezhet emiatt (10).

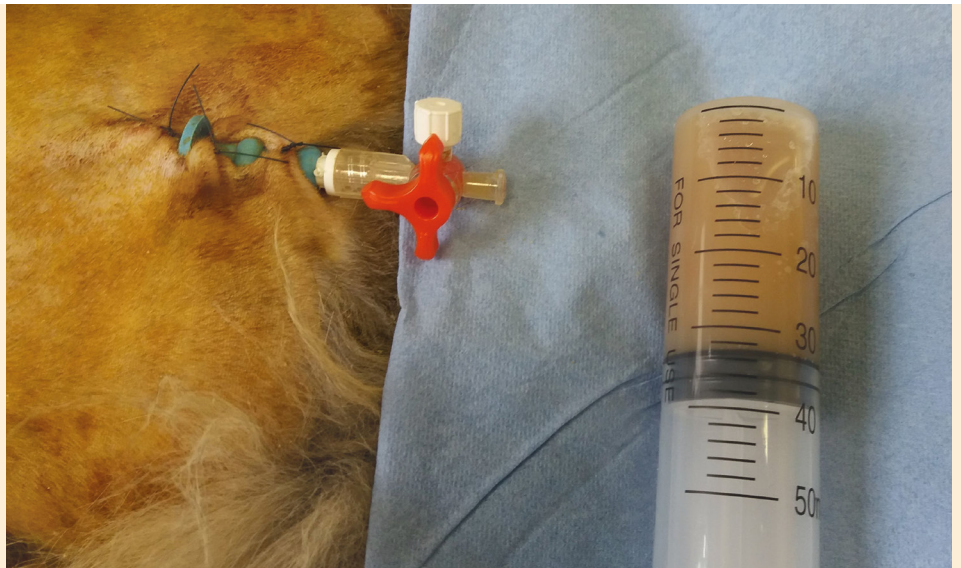
Másodlagos fertőzések fellépésének gyakoriságát eddig még nem vizsgálták thoracocentesis után, feltehetően – megfelelő kivitelezéskor – nem jellemző.

Mellkascsővezés

Erre a célra humán vagy állatorvosi célra gyártott mellkasi csődrain szükséges, ami 3–5 perforációs nyílással, trokárral és radiodenz jelzőcsíkkal rendelkezik. Végző esetben steril infúziós szerelékéből lehet „házi” mellkascsöveget készíteni. A mortalitás csökkenthető, ha a diagnózis felállítása után minél előbb sor kerül a mellkascsővezésre, és szükség esetén az altatás előtt vékonytűs thoracocentézist is kell végezni (2, 4). Megfelelő műtéti előkészítés után (altatás, intubálás, szőrnírási, bőrfertőtlenítés, sebészi izolálás) a 10–12. bordaköz valamelyikénél kell a bőrsébet megejteni, majd a trokárral ellátott csődrain az izmok között a 7–8. bordaközig vezetni a mellkassal párhuzamosan, és itt kell kb. 60 fokos szögben a trokár segítségével a csövet a mellüregbe juttatni. Így csökkenthető a pneumothorax kialakulásának kockázata. Ideális esetben a drain szabad vége eléri a mellkas bejáratát. Ezt röntgenfelvétellel ellenőrizhetjük. A draincsövet varratokkal rögzítjük a mellkasfalhoz, háromutas csapot teszünk rá, és laza fedőkötést helyezünk fel (5. ábra). Gallér viselése és kórházi ellátás természetesen szükséges.

5. ÁBRA. Mellkascsővezés
(DR. KÁNTÁS KÁROLY
szívességéből)

FIGURE 5. Chest drainage
in cat
(Courtesy of DR. KÁROLY
KÁNTÁS)



A beültetett mellkasi csődraint folyamatosan ellenőrizni kell

A draincsövet, a sebet, a varratokat, kötést a továbbiakban rendszeresen ellenőrizni és gondozni kell. Kétoldali mellkascsőre lehet szükség, ha a pleuratér nem átjárható, és folyadék marad a másik oldalon. A drain kónuszát elszívó egységhez csatlakoztatva a pleuratér vákuum alá helyezhető (2, 9). Nincs egyértelmű válasz, hogy a folyamatos vagy az intermittáló leszívás-e a jobb megoldás. A folyamatos leszívás eredményezi az azonnali és legtöbb folyadék eltávolítását, de nagyobb az eszközigénye, folyamatos monitorizálást igényel, és nem eredményez gyorsabb gyógyulási időt (10). A gyakorlatban ezért inkább az intermittáló (fecskendő) leszívás elterjedtebb és ajánlottabb. Az első 24–48 órában 4 óránként, később ritkábban, naponta háromszor kell végezni, az adott beteg igényeihez igazítva (3, 10).

Leggyakoribb szövődmények a drain kimozdulása, szögbetörése, sebváladékozás, és a környező bőr emphysemája. Egyéb szövődmények lehetnek a pneumothorax, vérzés, a tüdő sérülése, szívritmuszavar, fájdalom. A drain eltávolítása akkor javasolt, ha a lebocsájtott folyadék mennyisége kevesebb, mint 2–5 ml/ttkg/nap, de figyelemmel kell lenni a klinikumra, az állat általános állapotának, légzésnek változására, a leszívott folyadék citológiájára, ill. a kontroll mellkasröntgenek eredményére is. Általában 4–8 nap után vehető ki a drain (3, 4, 12).

A mellkascsővezetett állatok kórházi ellátása során szükséges a napi monitorozás és laborálás is, beleértve a haematocritérték, elektrolitok, szérumalbumin, összfehérje, ill. a leszívott folyadék és a testtömeg mérését. Mellkasröntgen elvégzése kétnaponta javasolt. Rossz állapotú, ill. senyves betegeknél, ha az étvágy 2 napon belül nem tér vissza, tápszonda (orr-nyelőcső szonda) beültetése javasolt. Fájdalomcsillapítók adagolása is indokolt, amíg a mellkascső be van ültetve. Adhatóak szisztémás opioidok is szükség esetén.

Mellkasi lavage

Rendszeres mellkasi lavage is kiegészítheti a pyothorax terápiáját, de annak gyakoriságát, időtartamát egyedre kell szabni. Melegített fiziológiás sóoldattal, esetleg Ringer-laktát oldattal végezhető a mellkasi drain-csővön át. A gyakorlatban a leszívásokkal együtt végezzük, 10–25 ml/ttkg lavage folyadék mennyiséggel (3). A leszívott folyadék vizsgálata hasznos a kezelés nyomonkövetésében.

Célja a mellkasi folyadék viszkozitásának csökkentése, ezáltal a folyadékleszívás megkönnyítése, a mellkasi cső elzáródásának megelőzése, a mellüregi baktériumok és gyulladásos mediátorok hígítása és csökkentése, és a mellüregi adhéziók megelőzése (3, 10).

Nem igazolták eddig egyértelműen, hogy az egyszerű mellkasi leszívás, ill. a lavage-zsal kombinált leszívás eredményez-e rövidebb gyógyulási időt mellkascsővezetés esetén, de sok szerző ajánlja a lavage-zsal való kiegészítést (10).

Egyes szerzők macskákban viszont nem javasolják a mellkasi lavage-t, mert megnöveli a kórházi fertőzés veszélyét, ill. sokszor nem szívható vissza a bejuttatott folyadék (12). Mindig mérni kell a bejuttatott és leszívott folyadék mennyiségét, utóbbinak minimum 75%-nak kell lennie. Ha ennél kevesebb, akkor röntgen- és/vagy ultrahangvizsgálat szükséges annak felderítésére, hogy van-e a mellkasi csővel valamilyen szövődmény, ill. kialakult-e esetleg adhéziók révén valamilyen folyadékkal telt zseb.

A hypokalaemia is egy lehetséges szövődmény mellkasi lavage esetén. Ennek megelőzésére fontos a megfelelő folyadékmennyiség használata, esetleg a lavage oldat kiegészítése káliummal (Ringer-laktát).

Fibrinolitikus szerek (pl. sztreptokináz) használata nem javasolt. Egyes szerzők javasolják heparin (10 U/ml) használatát.

Jelen cikk szerzői javasolják a lavage-t és az ismételt mikrobiológiai vizsgálatot, különösen, ha nincs kellő klinikai javulás, hiszen sokszor a letapadások, az így kialakuló gennyes góccok jelentik a gyógyulás akadályát. A másodszori tenyésztés segít tisztázni az esetleges rezisztens flóra meglétét, ill. a negatív tenyésztési eredmény a váladék eltávolításának fontosságára irányítja.

SEBÉSZETI ELLÁTÁS

Elsősorban akkor javasolt, ha idegen anyag, pl. toklász, idegentest, esetleg tüdő- vagy mediastinalis tályog van jelen. Indokolt lehet akkor is, ha a konzervatív kezelésre nem reagál a beteg (3). Célja az idegen anyag eltávolítása, az elhalt szövetek eltávolítása, kötőszövetes összenövés megszüntetése, mellkasi lavage a fertőzött folyadék eltávolítására, ill. a baktériumok számának csökkentésére, és kétoldali mellkascső behelyezése (3, 10). A sebészeti ellátás lehet konzervatív, ill. videóasszisztált thorascopias. A mellkasi sebészeti feltárásának leírása meghaladja ezen cikk kereteit.

A mellkasi lavage hasznos lehet a kezelés nyomonkövetésében is, de növelheti a kórházi fertőzés veszélyét

Sebészeti ellátás idegen anyag, pl. toklász, idegentest, esetleg tüdő- vagy mediastinalis tályog esetén javasolt

PROGNÓZIS

Macskák pyothorax esetén a prognózis változó, de megfelelő és időben elkezdett kezeléssel általában jó (4, 10). A kórházi kezelés első 24 óráját túlélő macskák kórjósolata elég jó, az elhullások többsége 48 órán belül történik (12).

MEGVITATÁS

A pyothorax macskákban a mellüregben genny felhalmozódásával járó súlyos, életveszélyes betegség. Oktana sokrétű lehet, nem mindig deríthető fel. Diagnosztizálása a kórelőzményen, fizikális vizsgálaton alapul, amit képalkotó eljárásokkal és a mellüregi folyadék laboratóriumi vizsgálatával egészíthetünk ki. Kezelése elsősorban antimikrobiális terápián és a genny eltávolításán alapul. A megfelelő terápia kiválasztása a gyakorlatban nagyban függ a klinikumon túl az elérhető lehetőségektől is.

Az bemutatott macska kezelése nem tekinthető optimálisnak, fontos lett volna például a mellkasi folyadék tenyésztéses vizsgálata, az iv. antibiotikumadagolás és a mellkascsővezés, de erre a tulajdonos korlátozott anyagi lehetőségei miatt nem került sor. Indokolatlan volt a metronidazol és az amoxicillin-klavulánsav együttes használata, hiszen a potenciózott amoxicillin spektruma lefedi a metronidazol spektrumát is. A cefovecinről elmondható, hogy a fertőzés helyére elégtelen antibiotikumnyomás kerül be, ill. az anaerob baktériumokra önmagában nem kielégítő a hatása.

IRODALOM

1. ARANY-TÓTH A.: *A kisállatok röntgenvizsgálatának alapjai* 2015. 86.
2. BARRS, V. R. – BEATTY, J. A.: Feline pyothorax - new insights into an old problem: part 1. Aetiopathogenesis and diagnostic investigation. *Vet. J.*, 2009. 179. 163–170.
3. BARRS, V. R. – BEATTY, J. A.: Feline pyothorax - new insights into an old problem: part 2. Treatment recommendations and prophylaxis. *Vet. J.*, 2009. 179. 171–178.
4. BARRS, V. R. – ALLAN, G. S. et al.: Feline pyothorax: a retrospective study of 27 cases in Australia. *J. Feline Med. Surg.*, 2005. 7. 211–222.
5. GAÁL T.: *Állatorvosi Klinikai Laboratóriumi Diagnosztika*. Sík kiadó. 1999. 396–402.
6. HETYEY Cs. – VÖRÖS K.: *Állatorvosi Ultrahang Diagnosztika*. Pannonia Print Kft. 2012. 182.
7. HEZZELL, M. J. – RUSH, J. E. et al.: Differentiation of Cardiac from Noncardiac Pleural Effusions in Cats using Second-Generation Quantitative and Point-of-Care NT-proBNP Measurements. *J. Vet. Intern. Med.*, 2016. 30. 536–542
8. KÖNIG, A.– HARTMANN, K. et al.: Retrospective analysis of pleural effusion in cats. *J. Feline Med. Surg.*, 2019. 21. 1102–1110.
9. NÉMETH T.: *Kisállatok Lágyszervi Sebészete és Műtéttana*. Melánia Kiadó Kft. 2016. 338–342.
10. STILLION, J. R. – LETENDRE, J. A.: A clinical review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pyothorax in dogs and cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.*, 2015. 25. 113–129.
11. SWINBOURNE, F. – BAINES, E. A. et al.: Computed tomographic findings in canine pyothorax and correlation with findings at exploratory thoracotomy. *J. Small Anim. Pract.*, 2011. 52. 203–208.
12. WADELL, L. S. – BRADY, C. A. et al.: Risk factors, prognostic indicators, and outcome of pyothorax in cats: 80 cases (1986–1999) *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2002. 221. 819–824.

Közlésre érke.: 2020. jún. 18.

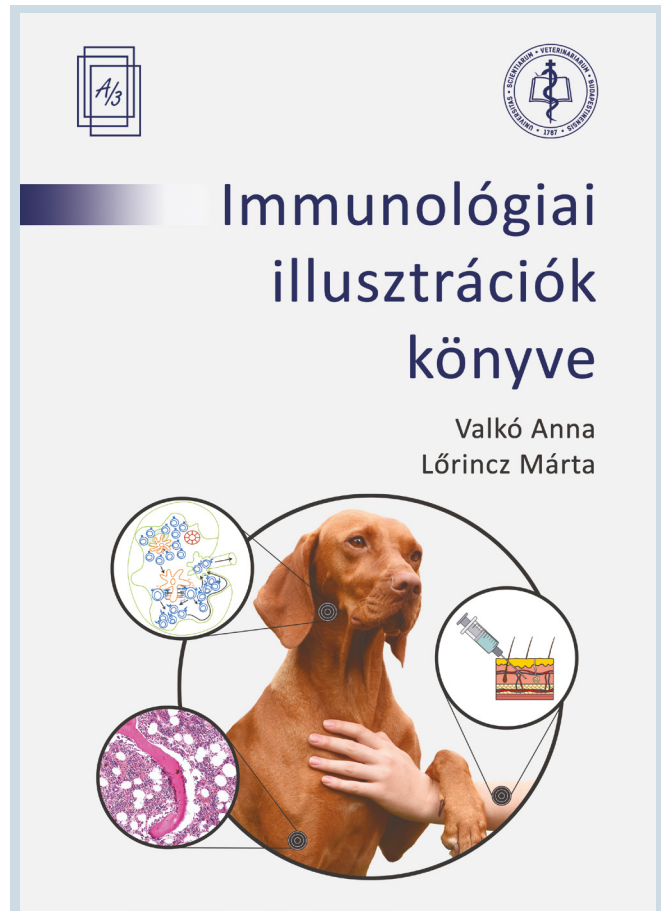
Valkó Anna és Lőrincz Márta: Immunológiai illusztrációk könyve

Az Állatorvostudományi Egyetem Járványtani és Mikrobiológiai Tanszékének két szakembere egy hiánypótló könyvet állított össze az állatorvostan-hallgatók és a korszerű immunológiai ismeretek iránt érdeklődő kollégák részére. Bár a könyv címe szerényen csak immunológiai illusztrációkról beszél, valójában egy újszerű megközelítésű szakkönyvet tart kezében az olvasó.

Több mint 20 éve annak, hogy TUBOLY SÁNDOR professzor szerkesztésében az Állatorvosi mikrobiológia könyv részeként az állatorvosképzést szolgáló magyar nyelvű immunológiai könyv megjelent. E több mint két évtized számtalan új ismeretet eredményezett a tudományok területén, de az egyéb tudományterületekkel összehasonlítva ez a rohamos fejlődés még jelentősebb volt az immunológia területén.

A szerzők – az állatorvosi immunológia több éves oktatása során gyűjtött tapasztalataikra építve – a megváltozott hallgatói igényekhez illeszkedő, felhasználóbarát könyvet állítottak össze. A hagyományos, leíró jellegű tankönyvekkel szemben egy ábrákra alapozott, atlaszjellegű könyvet vesz kezébe az olvasó, ahol a páros lapokon elhelyezett szövettani képek és nagyon szemléletes rajzok mutatják be az immunrendszer összetevőit és működését, míg a páratlan lapokon a szerzőknek az ábrákhoz fűzött nagyon tömör, vázlatos magyarázatot lehet olvasni. Az ábrák a szöveges magyarázattal teljes összhangban teszik könnyen megérthetővé a mondanivalót.

A közel 250 oldal terjedelmű könyv 76 részben foglalja össze az állatorvosi tanulmányokhoz szükséges immunológiai ismereteket, a sejttani, szövettani alapoktól az immunrendszer működésének, az immunválasznak a bemutatásán át az állatorvosi gyakorlatban alkalmazott immundiagnosztikai módszerekig és vakcináig. Az immunrendszer szerveinek és szöveteinek bemutatása után részletesen tárgyalja az immunválasz lépéseit, az ebben szerepet játszó sejtek feladatait, az immunglobulinok felépítését, funkcióit, a komplementrendszert, az immuntolarenia kialakulását. Részletesen foglalkozik az intracelluláris és az extracelluláris kórokozók, a parazitákkal, a daganatokkal szemben megjelenő immunválasszal és a maternális immunitással. Fontos rész a madarak immunrendszerének tárgyalása, az immunszabályozás, az immundeficiencia és a különböző vakcinák jellemzése. Jelentős teret szentelnek a szerzők a különféle immundiagnosztikai próbák bemutatásának is.



A könyvet jó szívvel ajánlom az állatorvostan-hallgatóknak, mert a mai, vizualitást kedvelő világunkban könnyen megérthetővé teszi az Állatorvosi immunológia tárgyat, rámutat azokra az összefüggésekre, amelyek felismerése után nemcsak könnyűvé válik a tárgy elsajátítása, hanem a tanulást kifejezetten élvezetessé is teszi. Az immunológia összefüggéseinek megismerése szilárd alapot nyújt a későbbi kórtani, klinikai, parazitológiai és járványtani tanulmányokhoz. Jó szívvel ajánlom a könyvet a gyakorló állatorvos-kollégáknak is, mert egyszerűségénél fogva, a kiváló rajzokon keresztül nagyon jó lehetőséget ad az elhalványult ismeretek felelevenítésére és az utóbbi évtizedek új immunológiai ismereteinek elsajátítására. VALKÓ ANNA és LŐRINCZ MÁRTA „Immunológiai illusztrációk könyve” a témakör újszerű megközelítésének köszönhetően a szerethető könyvek kategóriájába tartozik.

Fodor László

Studies on antiviral effect of fermented wheat germ extract (Avemar) in feline AIDS model

K. R. Tarcsai^{1*}
I. Kapran¹
M. Hidvégi²
B. Stercz^{1,3}
K. Nagy¹
J. Ongrádi^{1,3}

1. Semmelweis Egyetem Orvosi
Mikrobiológiai Intézet,
H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

*e-mail: tarcsai.katalin-reka@
med.semmelweis-univ.hu

2. Országos Rabbiképző-Zsidó Egyetem,
Budapest

3. Semmelweis Egyetem
Közegészségtani Intézet,
Budapest

Fermentált búzacsíra-kivonat (Avemar) antivirális hatásának vizsgálata macska AIDS modellben

Tarcsai Katalin Réka^{1*}, Kapran Igor¹, Hidvégi Máté², Stercz Balázs^{1,3}, Nagy Károly¹, Ongrádi József^{1,3}

ÖSSZEFOGLALÁS

Az AIDS kórfejlődésének vizsgálatára alkalmas modellállat a macska. Az ember és a macska immundeficienciáját okozó vírusok (HIV és FIV) hasonlóak, egyéb vírusaik, mint a macska-adenovírus, elősegítik a betegség progresszióját, együttes kezelésük nehéz. A szerzők vizsgálataiban a fermentált búzacsíra-alapú Avemar granulátum daganatellenes készítmény gátolta az akut és krónikus fertőzői modellekben a FIV szaporodását, apoptosis révén pusztította a FIV-termelő sejteket. Az Avemar a macska-adenovírus replikációját normál sejtekben igen, daganatos sejtekben minimálisan gátolta. A daganatos sejtekben és a vírus-szaporodásban egyaránt szerepet játszó ribonukleotid reduktáz gátlása lehet a közös pont a gátlási folyamatokban.

SUMMARY

Background: To study the disease following human immunodeficiency virus (HIV) infection, the feline AIDS model is suitable. Human and feline immunodeficiency viruses (FIV) show a high degree of similarity; cats harbour numerous AIDS promoting homologous viruses, such as feline adenovirus (FeAdV). Antiviral therapy can be supplemented with fermented wheat germ extract anticancer medical food (Avemar granules), utilizing its antitumor and immunostimulant effects.

Objectives: To model acute and chronic immunodeficiency virus infection in human and feline cell lines. To characterize the effect of Avemar on feline immunodeficiency virus strains, and feline adenovirus.

Materials and Methods: Normal feline lymphoid (MBM) and kidney cell lines (CrFK) were infected with American and European FIV strains; furthermore, FL-4 lymphoid cells, permanently producing FIV, were cultured. Human cervical carcinoma (HeLa) and CrFK cells were infected with FeAdV. Cell cultures were treated with series of Avemar concentrations. Toxic effect was monitored by photometric assay and the virus burden by cytopathic effect. Viruses were quantitated by TCID₅₀ calculation.

Results and Discussion: Avemar below 2000 µg/ml concentration, in a dose dependent manner, increased the replication of normal lymphoid cells; decreased the production of American and European FIV strains, simultaneously destroying infected cells. FeAdV replication in normal kidney cells was inhibited in dose dependent manner, but only minimally, in cervical carcinoma cells. Avemar inhibits both acute and chronic feline immunodeficiency virus infections, possibly through inhibiting ribonucleotide reductase and nuclear poly(ADP-ribose)-polymerase. The infected cells were destroyed by apoptosis. Avemar inhibits adenovirus replication in normal cells, but destruction of tumours through AIDS progression can eradicate adenoviruses. Simultaneous antiviral and antitumoral effects of Avemar can improve conditions of humans and cats suffering from AIDS.

VIROLÓGIA

A humán immundeficiencia vírus (human immunodeficiency virus, HIV) által okozott szerzett immunhiányos tünetegyüttes (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) megjelenése óta már ismert, hogy a HIV-fertőzött személyekben előforduló egyéb fertőző ágensek képesek felgyorsítani az AIDS progresszióját (27). Ilyenek például – több, egyéb DNS-vírus mellett – az adenovírus okozta fertőzések, amelyek a CD4⁺ T-sejtszám csökkenése miatt gyakran okoznak opportunistá fertőzést. A nagy hatékonyságú antiretrovirális terápia (highly active antiretroviral therapy, HAART) bevezetése előtt a HIV-fertőzöttek jelentős aránya gyomor-bélrendszeri fertőzésben hunyt el (10). Az adenovírusok korai, E1A és E1B géntermékei képesek transzaktiválni a HIV long terminal repeat (LTR) szekvenciáit, serkentve a HIV replikációját, sejtek közötti terjedését és az AIDS előrehaladását (35).

A HIV-fertőzött személyekben előforduló egyéb fertőző ágensek képesek felgyorsítani az AIDS progresszióját

A macska FIV-fertőzése ideális modell az emberi AIDS tanulmányozására

A HIV és a heterológ vírusok kölcsönhatásának AIDS-ben játszott szerepének *in vivo* vizsgálatához nyújt ideális körülményeket a macska (feline) AIDS-modell, jelenleg az egyetlen, nemzetközileg széles körben ilyen célra használt kisállat-modell (27). Hasonlóan a humán kórlefolyáshoz, a macskák szerzett immunhiányos tünetegyüttesét a macska immundeficiencia vírus (FIV) váltja ki. A FIV is a *Retroviridae* család *Lentivirus* nemzetségébe tartozik. Természetes körülmények között háziastott és nem háziastott macskákat egyaránt fertőz, a kórlefolyás pedig hasonló az emberben tapasztaltakkal (16, 24, 39). A FIV-fertőzés heveny szakaszát a CD4⁺ T-lymphocyták hirtelen megemelkedése jellemzi enyhe vagy közepesen súlyos tünetekkel. A tünetmentes szakasz elhúzódik, ezalatt a vírus szintje stabil, majd a CD4⁺ T- és más immunsejtek száma fokozatosan csökken (CD4⁺:CD8⁺ sejtek aránya is csökken), a kialakuló immundeficiencia következtében pedig a FIV-fertőzött állatok is fogékonyabbá válnak az opportunistá fertőzések iránt (24). A leggyakoribb klinikai tünetek között szerepelnek szájüregi opportunistá fertőzések, mint gingivitis, stomatitis és periodontitis, de kialakulhat immun-mediált glomerulonephritis, krónikus rhinitis vagy dermatitis is. Esetenként rosszindulatú daganatok, például B-sejtes lymphoma, vagy fibrosarcoma is kialakulhatnak (16, 21, 24, 39).

Az immunszuppressziót leginkább a helper típusú T-lymphocyták számának csökkenése okozza

A HIV és a FIV szerkezeti, genetikai és biológiai tulajdonságaikat tekintve is számos hasonlóságot mutat

A HIV és a FIV nem csak a betegség lefolyásában, de szerkezeti, genetikai és biológiai tulajdonságaikat tekintve is számos hasonlóságot mutat. Mindkét vírus pozitív, egyszálú RNS-sel és lipidburokkal rendelkezik, és mindkét vírusnak több altípusa fordul elő világszerte, amelyek közül az első, amerikai izolátum, ill. az európai izolátumok laboratóriumi vizsgálata (pl. antivirális szerek, vakcina előállítás) a leggyakoribb (9, 24). Bár a FIV receptora a CD134, ellentétben a HIV CD4 receptorával, a HIV-hez hasonlóan a FIV is CXCR4 kemokin ko-receptort igényel. A genom szerkezetét tekintve ugyan a FIV LTR régiója kis mértékben különbözik a HIV-től, a TAT és TAR elemek pedig hiányoznak, mégis minden replikációhoz szükséges molekulát tartalmaz az ORF2 régió (16, 24, 27).

A macskákban számos, az emberben előfordulókkal nagyban hasonló kórokozót fordulhat elő

A modell előnye továbbá, hogy házimacskák több olyan vírust és egyéb kórokozót is hordozhatnak, amelyek homológok, vagy nagyban hasonlítanak az emberben előfordulókkal – ilyenek a feline adenovírus (FeAdV), feline leukaemia vírus (FeLV), feline herpesvirus-1 (FHV-1), feline coronavirus (FCoV), feline calicivirus (FCV), számos baktérium, gomba és parazita (pl. mycobacteriumok, *Cryptococcus spp.*, *Toxoplasma gondii*) – így lehetővé válik ezen mikrobák és retrovírusok kölcsönhatásainak természetes vizsgálata is (27). Figyelemreméltó, hogy mind az emberi, mind a macska AIDS lefolyása során gyakran alakulnak ki rosszindulatú daganatos elváltozások. Az adenovírusok egyes típusai pedig onkogén képességgel is rendelkeznek (35).

A macska-adenovírus az 1-es típusú humán adenovírussal (HAdV-1) mutat közeli rokonságot

Az említett vírusok közül az egyik legkülönlegesebb a macska-adenovírus. Korábbi kísérleteink szerint az 1-es típusú humán adenovírussal (HAdV-1) mutat közeli rokonságot; emberi és macskasejteken kívül több állatfaj sejtjeiben is képes

A WHO 2018-as adatai szerint 37,9 millió ember HIV-fertőzött világszerte, ebből 3700 magyarországi

A fermentált búzacsíra-kivonat hozzájárul a sejt immunitás fokozott működéséhez, daganatellenes és antimikrobiális hatású

Az Avemar FIV-és FeAdV-ellenes hatását vizsgálták in vitro rendszerekben

szaporodni (26). Jelenleg kérdéses, hogy esetében zoonózisról vagy reverz zoonózisról lehet-e beszélni, szeroepidemiológiai vizsgálataink szerint Magyarországon és Európában a szabadon járó macskák 10–20%-a szeropozitív, az Amerikai Egyesült Államokban zárt tenyészetekben 80%-ot is elért az átfertőzöttség aránya (26). Ennek főleg macskatenyésztők, ill. a HIV-fertőzött macskatartók körében lehet jelentősége. Az előbbi esetben az állatok esetleges betegségei és elhullása, az utóbbi esetben pedig fennállhat a FeAdV háziállatról a gazdába történő átjutása, így akár a betegség gyorsabb és súlyosabb lefolyása is bekövetkezhet (20, 26).

A WHO 2018-as adatai szerint 37,9 millió ember HIV-fertőzött világszerte, ebből 3700 magyarországi (12, 13). Mivel a fertőzöttség egy egész életre szól, a teljes gyógyulás nem lehetséges, a jelenlegi kezelés drága, a gyógyszerek ellen kialakuló rezisztenciával és ellenérzésekkel pedig számolni kell, ezért a HIV napjainkban is jelentős probléma. Ilyen okok miatt kezdik manapság egyre inkább előnyben részesíteni az emberek a természetes alapú készítményeket, amelyek aktiválják és helyreállítják az immunrendszert, háttérbe szorítva ezzel a kezelések kellemetlen mellékhatásait és a fokozatosan növekvő rezisztenciát.

Ilyen előnyösen alkalmazható szer lehet a fermentált búzacsíra-kivonatból Magyarországon megalkotott, szabadalmaztatott, sőt az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal (Food and Drug Administration, FDA) által szabályozott GRAS státuszban (Generally Recognized as Safe, általánosan biztonságosnak elismert) elfogadott, gyógyászati célra szánt élelmiszer, az Avemar granulátum. Antimikrobiális tulajdonságait eddig kevesen vizsgálták, de számos tanulmány említi a tumorelles és autoimmun betegségekben kifejtett jótékony hatásait (1, 30). A malmi búzacsíra jelentős fehérjetartalmú, vitaminokban és ásványi anyagokban gazdag, a benne fellelhető kinonok pedig tumorelles hatásokkal rendelkezhetnek. A fermentált búzacsíra-kivonat nagy kinontartalmú, természetes alapú, félszintetikus koncentrátum. A gyártás közbeni kivonás és fermentáció során a benzokinon-származékok felszabadulnak, ezáltal hatékonyságuk is megnő. A hatásokért felelős fő komponensei a metoxi-helyettesített benzokinon vegyületek, mivel azonban ezek nem tudják önállóan biztosítani a pozitív hatásokat, ezért a többi összetevőnek is fontos szerepe van (1, 4). Az Avemar Magyarországon 1998 novembere óta van forgalomban, 2002-ben törzskönyvezték daganatos betegek tápszereként, a Biopharma gyógyszergyár gyártja és forgalmazza (11). Egy változata az állatgyógyászatban is használatos, immunstimuláló hatású Immunovet készítmény (18, 30, 36).

Az Avemar immunmoduláló, hozzájárul a sejt immunitás fokozott működéséhez, növeli a természetes ölüsejtek (NK-sejtek) aktivitását és a Th1-cytokinek (IL-2, IFN- γ) termelését, indukálja az ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) kifejeződését, gátolja a gyulladáshoz vezető mediátorok termelődését, elősegíti a tumor- és leukémiás sejtek apoptózisát, csökkenti a daganatos sejtek felszínén az MHC-I-expressziót, anyagcsere-szabályzó és antimikrobiális hatású, amelyek alapján feltételezhetően vírusellenes hatása is lehet (3, 5, 17, 19, 34).

SAJÁT VIZSGÁLATOK

A macska AIDS-modell alkalmas a kórokozó, a FIV, valamint a heterológ transzaktiváló és opportunisták elleni szerek együttes vizsgálatára *in vitro* és *in vivo*. Jelen munkánk célja elsőként *in vitro* rendszerben a fermentált búzacsíra-kivonat FIV-és FeAdV-ellenes hatását vizsgálni. Többféle HIV-törzs fertőzésének modellezéseként két eltérő FIV-törzset használtunk, egyúttal vizsgálva az Avemar heveny, ill. idült fertőzésre kifejtett hatását is. A FeAdV emberi és macska fertőzésének modellezéseként humán és macskaeredetű sejtvonalakon párhuzamosan vizsgáltuk az Avemar hatását.

ANYAG ÉS MÓDSZER

SEJTVONALAK

Három macskaeredetű sejtvonal segítségével végeztük a kísérleteinket. Az MBM egy IL-2-dependens T-sejt vonal (23), az FL-4 pedig IL-2 independens macska T-lymphocytá sejtvonal, amely cytopathiás hatás (CP) nélkül folyamatosan termeli a FIV Petaluma (FIV-Pet) törzsét (28). A CrFK macska-vesehámsejtvonal (ATCC® CCL-94™). Ezekon kívül emberi méhnyakrák eredetű (HeLa) sejtvonalat (ATCC® CCL-2™) használtunk. Az MBM- és a CrFK-sejtek a heveny, az FL-4-sejtek az idült FIV-fertőzés modellezésére alkalmasak, a HeLa- és CrFK-sejtek pedig FeAdV-fertőzésére és mennyiségi meghatározására, a CrFK-sejtek a FIV mennyiségi meghatározására (titrálásra).

SEJTKULTÚRÁK

A szuszpenziós MBM- és FL-4-sejteket 10% hőinaktivált borjúsavót (FBS), 1% penicillin-streptomycint, 1% L-glutamint és 25 mM Hepes puffert tartalmazó RPMI-1640 tápfolyadékban tenyésztjük. A monolayer (egyrétegű) CrFK- és HeLa-sejteket 10% hőinaktivált FBS-t, 4,5 g/L glükózt és L-glutamint, 1% penicillin-streptomycint tartalmazó DMEM tápfolyadékban szaporítottuk (BioWhittaker® Verviers, Belgium; Lonza™ Walkersville, USA) 25 cm²-es sejtenyésztő edényben.

VÍRUSOK

Az európai eredetű FIV-Pisa/M2 (22) és az amerikai eredetű FIV-Petaluma (28) törzset, valamint a FeAdV magyarországi izolátumát (25) vizsgáltuk. A FIV-izolátumokat MBM-, CrFK- és FL-4-, a FeAdV-izolátumot pedig CrFK- és HeLa-sejteken termeltük és titráltuk. Mind a szuszpenziós, mind a 90% konfluenciát mutató monolayer sejteket fertőztük 1 fertőző egység vírusmennyiségű (multiplicity of infection, MOI) FIV-, ill. FeAdV-vírussal. A jellegzetes CPH kialakulásakor a sejteket centrifugáltuk (1000 g, 5 perc), majd a felülúszót és a vírust tartalmazó sejteket külön-külön -80 °C-on tároltuk.

FERMENTÁLT BÚZACSÍRA-KIVONATBÓL ELŐÁLLÍTOTT KÉSZÍTMÉNY (AVEMAR)

Az Avemar granulátum összetétele a következő (29): fermentált búzacsíra kivonat, maltodextrin, fruktóz, természetes narancsaroma, csomósodást gátló anyag (kolloid SiO₂), nátrium klorid.

Az Avemar granulátum készítményt fiziológiás sóoldatban vettük fel, majd a fertőzetlen sejtekre kiterjedő esetleges toxikus hatását EZ4U sejt proliferációs és cytotoxikus fotometriás assay (Biomedica Medizinprodukte GmbH, Bécs) segítségével vizsgáltuk. A különböző sejteket 4 × 10⁴/lyuk koncentrációban 96 lyukú lemezekben tenyésztettük, majd 0 µg/ml, 250 µg/ml, 500 µg/ml, 1000 µg/ml, 2000 µg/ml, 3000 µg/ml és 4000 µg/ml koncentrációjú Avemar-hígításokkal kezeltük a sejteket, hogy a sejtenyésztő edény lyukaiban a végtérfogat 150 µl legyen. Minden esetben három párhuzamos vizsgálatot végeztünk. Az egyszeri Avemar-kezelés hatását 7 napon keresztül monitoroztuk, az 1., 2., 3. és 7. napon mintát vettünk a sejtkultúrákból, és fotometriás assay segítségével vizsgáltuk a sejtproliferációt a vizsgált Avemar-koncentrációk függvényében. A sejtek életképességét tripánkéék festékkel ellenőriztük. Az Avemar antivirális tulajdonságainak tanulmányozása érdekében a toxicitási eredményeket figyelembe véve hígítási sorozatot készítettünk (10, 50, 100, 250, 500, 750, 1000 µg/ml), ezután kezeltük a különböző fertőzött vagy fertőzetlen sejteket.

Az MBM-sejteket előkezeltük a különböző Avemar koncentrációkkal, majd 4 óra elteltével fertőztük a két különböző FIV-törzsszel. A fertőzést követő 11. napon a felülúszókból mintát vettünk, de a vírushatást 17 napon keresztül

A vizsgálatokhoz három macskaeredetű és egy humán sejtvonalat használtak

Az európai Pisa/M2, az amerikai Petaluma FIV-törzseket, valamint a FeAdV magyarországi izolátumát vizsgálták

Az Avemar granulátum készítményt fiziológiás sóoldatban vették fel

Az Avemarból granulátumból készített hígítási sorozatokkal kezelték a sejteket

**Vizsgálták a készítmény
toxicitását és
vírusszaporodást
gátló hatását is**

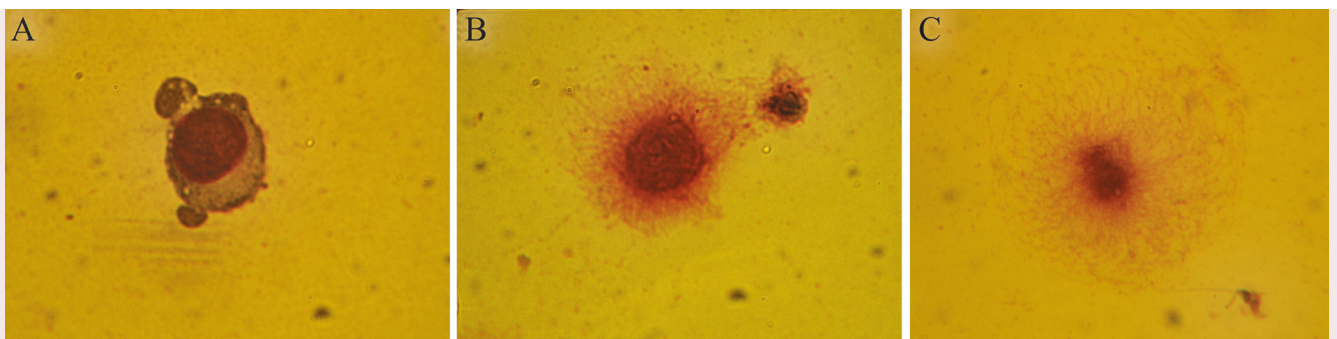
monitoroztuk. FIV-Petaluma törzssel CrFK-sejteket is fertőztünk; 4 órával előbb, azonos időpontban, ill. 4 órával később Avemar-hígítási sor tagjaival kezeltük a sejteket. A tenyésztés 5. és 9. napján vettünk mintákat a felülúszókból és a fagyasztással feltárt sejtmintákból. A FIV-et folyamatosan termelő FL-4 sejt kultúrákon 9 napig követtük a különböző Avemar-dózisok hatását. A kezelést követő 8. napon a feltárt sejtekből és a felülúszókból mintákat vettünk. A monolayer HeLa- és CrFK-sejtek esetén először a sejteket kezeltük egyszeri Avemar-koncentrációkkal, és 4 óra elteltével fertőztük őket 1 MOI FeAdV-mennyiséggel. Ezután fordított sorrendben, azaz 4×10^4 /lyuk koncentrációjú sejtet fertőztünk 1 MOI vírussal, majd 4 óra elteltével kezeltük őket a különböző Avemar-hígításokkal. Azonos időben is végeztünk kezelést és fertőzést. A szer hatását 6 napig monitoroztuk, a 3. és 6. napon vettünk mintákat a feltárt sejtekből, ill. felülúszókból. A fenti mintákat -80°C -on tároltunk, majd a vírusok titerét CrFK-sejteken állapítottuk meg. E célra 96 lyukú lemezekben 4×10^4 /lyuk koncentrációban CrFK-sejteket tenyésztettünk, majd 90%-os konfluencia elérésekor a tápfolyadékot eltávolítottuk, és a különböző fertőzött és kezelt sejtek, ill. felülúszók hígításaival (100–100 μl) fertőztünk. A cytopathiás hatást véghígításig inverz fénymikroszkóp segítségével követtük nyomon, amelynek alapján 50% fertőző dózis (TCID_{50}) egységet számoltunk Reed–Muench módszere alapján, amelyből megállapítottuk egy fertőző egység vírusedménységét (MOI) (31).

Az Avemar-kezelés és a FIV-, ill. a FeAdV-fertőzés sorrendjének változásai átfedő, nem szignifikáns eltérést mutattak a vírusok replikációját gátló hatást illetően. Ezért az eredményeket összevonva a cytopathiás hatás, azaz a reziduális vírusszaporodás arányában mutatjuk be az Avemar gátló hatását.

EREDMÉNYEK

AVEMAR TOXICITÁSI VIZSGÁLAT

Az Avemar 1000 $\mu\text{g/ml}$ koncentrációig nem, 2000 $\mu\text{g/ml}$ felett kifejezetten toxikusan hatott a humán tumor- és a macska-eredetű sejtvonalakra egyaránt. A szer HeLa- és CrFK-sejtek esetében 1000 $\mu\text{g/ml}$ alatt a dózis függvényében gátolta a sejtszaporodást, az MBM-lymphocyták szaporodását viszont kissé fokozta, az FL-4-sejtenyészeteken pedig az idő függvényében egyre gyorsuló sejtpusztulás volt tapasztalható az apoptózis jeleivel (pl. sejtmagok dezintegrációja, apoptotikus testek) (1. ábra).



1. ÁBRA. Avemar hatása FIV-Petaluma-törzset folyamatosan termelő FL-4 sejtekre (A: nem fertőzött, kezeletlen sejtek; B, C: fertőzött, kezelt sejtek). Eredeti nagyítás 400x

FIGURE 1. Effect of Avemar on FIV-Petaluma continuously producing FL-4 cells (A: uninfected, untreated cells; B, C: infected, treated cells). Original magnification 400x

AZ AVEMAR HATÁSA HEVENY FIV-FERTŐZÉSI MODELLBEN

A heveny fertőzés modellezésére alkalmas MBM-sejtek Avemarral történő előkezelése után eredményeink azt mutatták, hogy már egyetlen dózis is képes jelentősen befolyásolni a sejtekben lezajló folyamatokat (1. táblázat). A szer hatása azonban eltérő volt FIV-Pet, ill. FIV-M2 esetén. A FIV-Pet-fertőzött sejtekben a fertőzéstől számított 17. napon is még 250 µg/ml koncentráció elegendő volt a vírus replikációjának csökkentéséhez. FIV-M2-fertőzés esetén viszont kisebb Avemar-mennyiség, 100 µg/ml szer képes volt mérsékelni a sejtkárosító hatást, valamint a vírus szaporodását. A fertőzött sejtek magjának szerkezete fokozatosan felbomlott, a sejtek apoptotikus testek megjelenését követően szétestek (2. ábra).

A CrFK-sejtek FIV-Pet fertőzését követő 5., ill. 9. napon, hasonlóan az MBM-sejteken tapasztaltakkal, 250 µg/ml Avemar-koncentráció már képes lényegesen mérsékelni a vírus termelődését.

*Eltérő mértékben,
de mindkét FIV-törzs
esetében csökkentette
a vírusszaporodást
az Avemar-kezelés*

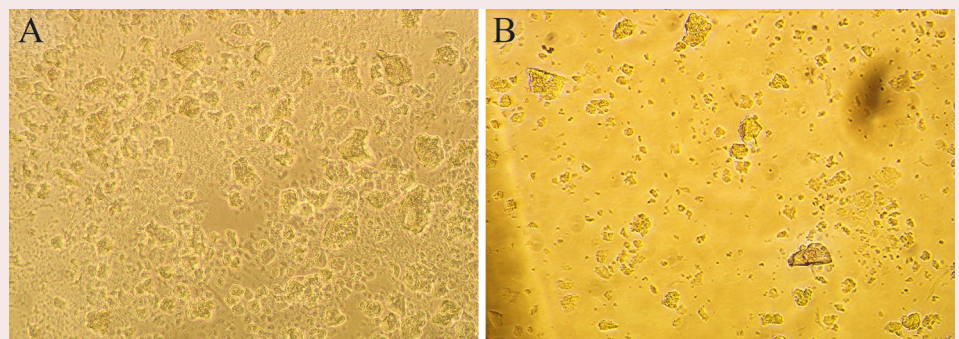
1. TÁBLÁZAT. Az Avemar hatása a FIV-termelésre MBM-sejteken 11 nappal a fertőzést követően

TABLE 1. Effect of Avemar on FIV production by MBM cells 11 days after infection

Felülírszó hígítása	FIV-Petaluma			FIV-Pisa/M2		
	0 µg/ml Avemar	50 µg/ml Avemar	100 µg/ml Avemar	0 µg/ml Avemar	100µg/ml Avemar	250µg/ml Avemar
1	+	+	+	+	+	+
0,1	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+
0,01	+	+	+	+	+	+
0,05	+	+	-	+	+	-
0,001	+	+	-	+	+	-
0,0001	+/-	-	-	-	-	-

Cytopathiás hatás: - nincs; + van; +/- részleges

Cytopathic effect: - no; + yes; +/- partial



2. ÁBRA. Avemar hatása FIV-M2-fertőzött MBM-sejtekre

(A: nem fertőzött, kezeletlen sejtek, B: fertőzött, kezelt sejtek). Eredeti nagyítás 400x

FIGURE 2. Effect of Avemar on FIV-M2 infected MBM cells

(A: uninfected, untreated cells, B: infected, treated cells). Original magnification 400x

Az idült fertőzést modellező rendszerben is csökkentette a vírustermelést

AZ AVEMAR HATÁSA IDÜLT FIV-FERTŐZÉSI MODELLBEN

Az idült HIV-fertőzés modellezésére alkalmazható FIV-Petaluma törzset folyamatosan termelő FL-4 T-lymphocytá sejt vonal vírustermelése már kisebb (50–250 µg/ml) Avemar-koncentráció hatására lecsökkent: a kezelt felülúszókkal fertőzött CrFK-sejteken a vírustermelést követő 8. napon sem tapasztaltunk FIV-fertőzésre utaló jeleket, mint például a sejtek fúziója, vagy a sejtpusztulás. A nagyobb (500–1000 µg/ml) Avemar-dózissal kezelt minták vizsgálata során azonban a termelt vírusok a felülúszóba kerültek, ezeket pedig sikeresen át lehetett vinni fertőzetlen sejtekre, ahol a vírus titer megállapíthatóvá vált (2. táblázat). Ez arra enged következtetni, hogy az FL-4-sejteken az Avemar-kezelés alatt is zajlott a vírusok termelése, ezek azonban nem voltak képesek kijutni a sejtekből, viszont a sejtek a fokozatosan emelkedő Avemar-koncentráció hatására kialakuló programozott sejthalál következtében szétestek, így az intracellulárisan felhalmozódott vírusrészecskék kiszabadultak.

2. TÁBLÁZAT. Az Avemar hatása FL-4 sejtek FIV-Petaluma tartalmára és termelésére a kezelést követő 8. napon

TABLE 2. Effect of Avemar on FIV-Petaluma content and production of FL-4 cells 8 days after treatment

Hígítás	FIV-Petaluma eredete	Avemar-koncentrációk FL-4 sejteken µg/ml				
		50	250	500	750	1000
0,01	felülúszó	-	-	+	+	+
	FL-4-sejt	++	++	++	++	++
0,001	felülúszó	-	-	-	+	+
	FL-4-sejt	+	+	+	+	+
0,0001	felülúszó	-	-	-	+	+
	FL-4-sejt	+	+	+	+	+
0,00001	felülúszó	-	-	-	+	+
	FL-4-sejt	+	+	+	+	+
0,000001	felülúszó	-	-	-	-	-
	FL-4-sejt	+	+	+	+	+

Cytopathiás hatás mértéke / cytopathic effect: -: 0%; +: 5–25% ; ++: 26–50%

A FeAdV szaporodását az Avemar a macskaeredetű vesehámsejt vonal esetében gátolta

AZ AVEMAR HATÁSA A FEADV-RA

Ebben a kísérletben az Avemar hatásán kívül tanulmányoztuk azt is, hogy a szerrel történő előkezelés és a fertőzés sorrendje, valamint, hogy a vírusokat HeLa- vagy CrFK-sejteken termeltük, befolyásolja-e az eredményt. Egyszeres 10–1000 µg/ml koncentrációjú Avemar-kezelés során a munkafolyamatok sorrendjétől függetlenül ugyanazt az eredményt tapasztaltuk, a gátló hatás azonban a vírus termelésére használt sejt kultúrától függött. HeLa-sejteken termelt vírus esetében egyáltalán nem tapasztaltuk az Avemar gátló hatását: a FeAdV-fertőzés következtében kialakultak a jellemző cytopathiás hatások, a sejtek leváltak a tenyésztő edény faláról. Ezzel ellentétben azonban, CrFK-sejteken a fertőzés első 3 napján nem mutatkoztak a vírusszaporodás jelei abban az esetben, ha a vírust is ezen a sejt kultúrán termeltük, tehát az Avemar gátolta a FeAdV szaporodását (3. táblázat).

3. TÁBLÁZAT. Az Avemar hatása különböző sejteken termelt FeAdV szaporodására CrFK sejteken**TABLE 3.** Effect of Avemar on the proliferation of different FeAdV cultivated on CrFK cells

Avemar-koncentrációk (µg/ml)	FeAdV HeLa-n termelt		FeAdV CrFK-n termelt	
	3 nap	6 nap	3 nap	6 nap
0	+++	++++	+++	+++
10	+++	++++	+	++
50	+++	++++	+	++
100	+++	++++	+	++
250	+++	++++	-	++
500	+++	++++	-	++
750	+++	++++	-	++
1000	+++	++++	T	++T

Cytopathiás hatás mértéke: -: 0%; +: 1-25%; ++: 26-50%; +++: 51-75%; ++++: 76-100 %; T: toxikus hatás

Ratio of cytopathic effect: -: 0%; +: 1-25%; ++: 26-50%; +++: 51-75%; ++++: 76-100%; T: toxic effect

MEGVITATÁS

A HIV-fertőzés kórfejlődése és a következményében kialakuló AIDS-betegség immunmechanizmusai körül még mindig vannak tisztázatlan kérdések. A vírus teljes eliminálását a szervezetből, valamint az immunfunkciók helyreállítását eddig nem sikerült elérni. Ezen kérdések megválaszolására nyújthat lehetőséget az AIDS patomechanizmusának vizsgálatára *in vivo* szolgáló egyetlen természetes kisállatmodell, a macska AIDS-modell. A különböző immunfolyamatok és a szimultán fertőzések kölcsönhatásainak megértésén kívül a modell hasznos lehet további antivirális gyógyszerek kifejlesztéséhez (9), valamint HIV-vakcina előállításához, teszteléséhez. Egyes tanulmányok már foglalkoznak a FIV reverz transzkriptáz 3D struktúrájának vizsgálatával annak érdekében, hogy feltárják a nem-nukleozidgátló gyógyszerekkel szembeni vírusrezisztencia hátterét. Ezen kutatások alapján remélhetőleg előállíthatók olyan új vegyületek, amelyek segítségével hatékonyabbá válhat a kezelés a HIV gyógyszerrezisztens törzseivel szemben (7). Addig is, a HIV-fertőzötteknek, valamint az AIDS talaján kialakuló daganatos betegségben szenvedő embereknek segítségére lehet a magyar hatóságok és számos külföldi hivatal által is jóváhagyott fermentált búzacsíra kivonat, az Avemar.

Toxicitási vizsgálataink azt mutatták, hogy az Avemar a vizsgált vírusellenes tartományban a négy sejtvonalat nem károsította abban az esetben, ha azok nem voltak vírussal fertőzöttek, valamint dóziszfüggő módon stimulálta a T-lymphocytá MBM-sejtvonalat. Mivel a különböző sejtek FIV- és FeAdV-termelő képességét is csökkentette, ezért feltételezhető, hogy rendelkezik olyan antivirális tulajdonságokkal, amelyek HIV-fertőzöttek esetén hasznosnak bizonyulhatnak. Nem ismert még az sem, hogy az Avemar egészséges macskákban milyen biológiai választ vált ki, vajon hasonló-e az emberéhez, vagy eltérő lehet a kísérletekben általánosan használt egérekétől, vagy az Immunovet esetében más állatokban mért hatásoktól (18, 30, 36). Filogenetikailag két igen távol álló fajban a kórokozó retrovírusok és az általuk kiváltott betegség rendkívüli hasonlósága, valamint ugyanazon DNS-vírus iránti fogékonyságuk felveti annak lehetőségét, hogy macskákban az Avemarral kapcsolatos kísérleti eredmények jobban extrapolálhatók lennének emberre, mint pl. a rágcsálókban nyert adatok (további adatok az 1-4, 11, 14, 17 irodalomban).

Heveny FIV-fertőzésekben az Avemar képes volt lényegesen csökkenteni a vírus replikációját. Ennek legfontosabb vonatkozása, hogy a hevenyen fertőzött sejtek pusztulásával a vírus termelésének utánpótlása is megszűnik, így a szer végső soron

Az Avemar nem károsította a vizsgált, fertőzésmentes sejtvonalakat a használt vírusellenes tartományban

Heveny FIV-fertőzésekben az Avemar képes volt lényegesen csökkenteni a vírus replikációját a sejtek elpusztítása révén

hozzájárulhat a vírus eliminációjához. Az európai, ill. az amerikai FIV-törzs eltérő érzékenysége az Avemar gátló hatása iránt hasonlóságot mutat a különböző izolátumok antivirális szerekkel, ill. különböző törzseken kifejlesztett vakcinákkal szemben tapasztalt különbségeivel, amely kismértékű genetikai eltérésükön alapul (16). Érdemes lenne további laboratóriumi törzsek, ill. világszerte a fertőzött, kijáró macskák érzékenységét is felmérni, mert utóbbiakban más tényezők, többek között társfertőzések is befolyásolhatják akár az antivirális gyógyszerek (9), akár a vakcinák hatékonyságát (24), amely jelenségekre a HIV/AIDS esetében szintén felhívták a figyelmet (24).

Idült FIV-fertőzésekben az Avemar hatása kétfázisúnak bizonyult: kisebb adagban gátolta a fertőzött sejtekből a FIV kijutását, a nagyobb Avemar-koncentráció pedig kiváltotta a fertőzött sejtek pusztulását. A szervezetre vetítve ez azt eredményezheti, hogy a szer hatására a vírust lappangva hordozó sejtek gátlása megszűnik, de ebben az esetben a sejtek újbóli víruskibocsájtása előnyös, ugyanis ez a folyamat a sejtek pusztulásának részjelenségeként zajlik le. A sejtpusztulás morfológiai jegyei megegyeztek a hevenyen fertőzött kezelt sejteken észleltekkkel, vagyis az Avemarnak a fertőzött különféle sejtekre gyakorolt hatása feltehetőleg azonos, és azonos a daganatsejtekre kifejtett, korábban leírt hatással is.

FeAdV-fertőzés esetében az Avemar gátló hatása nagyban függött a fertőzött sejtek típusától és a vírus termelési helyétől

FeAdV-fertőzés esetében az Avemar gátló hatása nagyban függött a fertőzött sejtek típusától és a vírus termelési helyétől. CrFK-sejteken nagymértékű, míg HeLa-sejtek esetében csak részleges vírusgátló hatást tapasztaltunk. Feltételezhetően ez azért van így, mert a HeLa-sejtekben integrált egyes papillomavírus-gének folyamatosan aktiválhatják a vírusszaporodást, így az Avemar nem tudja kifejteni gátló tulajdonságát. A CrFK-sejtek HeLa-sejteken termelt FeAdV-val való fertőzése esetén is csak minimális gátló hatást tapasztaltunk. Az eltérés felismerése jelentős a FeAdV-fertőzés körfejlődése szempontjából is. A HAdV-1 a vírusfiber gömb részével a Coxsackie-adenovirus receptorhoz (CAR) kötődik, amelyhez a sejtek kapcsolódási pontjaihoz közel eső receptor molekulák autokatalitikus elérhetősége szükséges. A HAdV-1 sejtekbe történő bejutását a pentonbázis RGD (Arginin-Glicin-Aszparaginsav) szekvenciájának $\alpha_1\beta_3$, ill. $\alpha_1\beta_5$ integrinekhez történő kötődése katalizálja. A FeAdV-fiberben hasonló szerkezetű RGS (Arginin-Glicin-Szerin) szekvencia található, amely egyes sejteken a CAR elkerülésével egy lépésben, közvetlen bejutást tesz lehetővé (26). Saját és a már említett irodalmi adatok szerint a FeAdV világszerte előfordul. Ezeket a kezdeti vizsgálatokat is érdemes lenne kiterjeszteni FIV-fertőzött macskákra és HIV-fertőzött emberekre, ugyanis egyik fajban sem ismert a FeAdV kórokozó képessége, és a két vírus kölcsönhatásának kórtani vonatkozása. Jelenleg a fertőzés diagnosztizálására hexon- és/vagy fiber-specifikus polimeráz láncreakciót követően a termék szekvenálása nyújt lehetőséget (26).

Az Avemar daganatellenes hatásainak tanulmányozása során kimutatták, hogy különböző tumorsejtek akár 85%-ában (pl. HT29 humán vastagbél-, emlő-, gyomor-, hasnyálmirigycarcinoma-sejtek) elősegíti az apoptosist lezajlását, gátolja a HL-60 promyelocytás leukémia sejtek növekedését (33,14). A nyugalmi mononuclearis sejtekkel ellentétben apoptosist indukál a lymphoid tumorsejtekben is (14). Jurkat sejtekben az Avemar kezelés hatására lecsökkent oxidatív ribózsintézis nem képes ellátni a tumorsejtek metabolikus szükségleteit, amelyek pedig nagyban hozzájárulnának a DNS-replikáció során a ribonukleotidok dezoxiribonukleotidokká (dNTP) történő redukciójának sikerességéhez (2). A ribonukleotid-reduktáz (RR) – a *de novo* DNS-szintézis kulcsenzime – szignifikánsan túltermelt a daganatsejtekben, hogy ezáltal ezen gyorsan szaporodó sejtek növekvő dNTP iránti igénye biztosítva legyen. Az Avemar jelentősen csökkenti a RR *in situ* aktivitását, ami kulcsfontosságú enzimeket gátol. Mivel ezek az enzimek kritikus jelentőségűek a nukleinsavakhoz szükséges ribózsintézis és zsírsav-előállítás során, így az RR kiváló célpont lehet a kemoterápiában (2, 33). A HIV-1-vírusreplikáció érzékeny a perifériás vér mononuclearis sejtjeinek intracelluláris dNTP-koncentrációjára. Egy RR-inhibitor, a hidroxikarbamid, képes gátolni HIV-replikációt dNTP-kimerülés révén (38). Az Avemar azáltal, hogy képes csökkenteni a RR *in situ* aktivitását, nemcsak a daganatokkal szemben,

A ribonukleotid-reduktáz enzim gátlása nemcsak a daganatok, hanem a HIV és a FIV replikációját is csökkentheti

de a HIV- és a nagymértékben hasonló FIV-fertőzés kezelésben is hatékony lehet.

A RR-en kívül egy másik enzim működésére is hatással lehet a fermentált búzacsíra kivonat. A sejtmagi poli(ADP-ribóz)-polimeráz (PARP) enzim szerepet játszik a DNS-javítási folyamatban, aktiválódását a DNS-szál törések indítják el (38). A PARP akár 200 ADP-ribóz-csoportot képes nukleáris fehérjékhez kapcsolni. A fokozott aktiváció miatti NAD⁺-vesztés következtében azonban csökken az ATP-termelés, ez pedig a sejtek energiahányában bekövetkezett halálához vezet (8).

A provirális DNS integrálása a gazdasejt genomjába a retrovirális életciklus jellemző tulajdonsága. Ez a folyamat magában foglalja a koordinált DNS-szál törés kialakulását és az újraegyesülő reakciókat (6). A PARP részt vesz a retrovírusok integrációjának szabályozásában, így a HIV-1 génexpresszióban is, valamint fontos szerepet játszik az NF-κB-függő targetének, beleértve a HIV LTR aktivációjában (15). Mivel a retrovírus-fertőzések integráz-katalizált DNS-száltörést igényelnek, a PARP-gátlók hatásosak lehetnek a HIV-vel szemben az antiretrovirális kezelésekben, hozzájárulva a vírusterhelés csökkentéséhez (32). A PARP számos gént is szabályoz a különböző transzkripció faktorokkal való kölcsönhatása révén, így gátlása erős gyulladáscsökkentő eszköznek is bizonyult. A HIV-1-ről pedig ismert, hogy a különféle sejtekben és szervekben (pl. az agyvelőben, a tüdőben, a bélben és a vesében) gyulladást okoz (32). A PARP gátlása megakadályozta a HIV-1 által a sejtvezeték átrendeződését, amely fontos szerepet játszik a vírus sejtbe való jutásában és replikációjában (37). Ezenkívül a PARP, mivel az NF-κB koaktivátora, megakadályozta a HIV-1 gén transzkripcióját azáltal, hogy gátolta a HIV-1 LTR aktivációját. A PARP-gátlók közül a talazoparib és az olaparib is elnyomó hatást mutatott a HIV-1 replikációjára (32). Jurkat sejteken Avemar hatására a kaszpáz-3 és kaszpáz-7 hasítja a PARP-enzimet. Ez a folyamat általánosságban lezajlik a kaszpázok által mediált apoptózis során is, tehát a szer sejtthalt indukál (2).

Ezen adatok függvényében eredményeink arra engednek következtetni, hogy Avemar hatására a PARP-enzim elvesztette funkcióját, ezért a FIV nem tudott replikálódni a sejtekben, így a szer sikeresen csökkentette a FIV-partikulák mennyiségét heveny fertőzés során. Az Avemar ugyancsak gátló hatású a FIV folyamatos termelésére is. A FIV és a HIV számos hasonlóságát figyelembe véve ez a fermentált búzacsíra-kivonat az emberi szervezetben is hozzájárulhat a vírusterhelés csökkentéséhez, valamint az immunfunkciók visszaállításához. Az Avemar AIDS-ben szenvedő emberek és macskák egészséges sejtjeiben közvetlenül gátolja az adenovírus szaporodását, viszont a betegség során gyakran kialakuló daganatokban csak azok elpusztításával szüntethető meg az adenovírusok termelése. Az Avemar vírusellenes és daganatellenes hatásainak együttese előnyös lehet a betegek számára.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A szerzők köszönetet mondanak DR. LAPIS KÁROLY egyetemi tanár, akadémikus értékes szakmai javaslataiért. Ugyancsak köszönetet mondanak KÖVESDI FERENCNÉ laboratóriumi asszisztensnek, aki a SE mindkét intézetében technikai és adminisztratív közreműködéssel segítette a kutatás kivitelezését. A kísérletes munkákat a Semmelweis Egyetem Start-up pályázata (No. 11725) és a Biopharma Kft. (Kunfehértó) támogatta. A számítógépeket a Magyar Telekom Nyrt. (Budapest) bocsájtott rendelkezésre.

IRODALOM

1. BOROS, L. G. – NICHELATTI, M. – SHOENFELD, Y.: Fermented wheat germ extract (Avemar) in the treatment of cancer and autoimmune diseases. *Ann. N Y. Acad. Sci.*, 2005. 1051. 529–542.
2. COMIN-ANDUIX, B. – BOROS, L. G. et al.: Fermented wheat germ extract inhibits glycolysis/pentose cycle enzymes and induces apoptosis through poly(ADP-ribose) polymerase activation in Jurkat T-cell leukemia tumor cells. *J. Biol. Chem.*, 2002. 277. 46408–46414.
3. EHRENFELD, M. – BLANK, M. – SHOENFELD, Y. – HIDVÉGI, M.: Avemar (a new benzoquinone-containing natural product) administration interferes with the Th2 response in experimental SLE and promotes amelioration of the disease. *Lupus*, 2001. 10. 622–627.
4. EICH, K. P. J.: Untersuchungen in vitro zur therapeutischen Wertigkeit von 2,6-dimethoxy-1,4-benzochinonen im supportivprodukt Avemar. *Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg*. Würzburg, 2013.

Feltételezhető, hogy az Avemar hatására a PARP-enzim elvesztette funkcióját, ezért a FIV nem tudott replikálódni a sejtekben

5. FARKAS E.: Fermentált búzacsíra kivonat (Avermar) alkalmazásának lehetőségei a családorvosi gyakorlatban. *Medicus Universalis*, 2006. 39. 19–31.
6. GÄKEN, J. A. – TAVASSOLI, M. et al.: Efficient retroviral infection of mammalian cells is blocked by inhibition of poly(adp-ribose) polymerase activity. *J. Virol.*, 1996. 70. 3992–4000.
7. GALILEE, M. – ALIAN, A.: The structure of FIV reverse transcriptase and its implications for non-nucleoside inhibitor resistance. *PLoS Pathog.*, 2018. 14. e1006849.
8. HA, H. C. – JULURI, K. et al.: Poly(ADP-ribose) polymerase-1 is required for efficient HIV-1 integration. *Proc. Natl. Acad. Sci., U S A.* 2001. 98. 3364–3368.
9. HARTMANN, K. – WOODING, A. – BERGMANN, M.: Efficacy of antiviral drugs against feline immunodeficiency virus. *Vet. Sci.*, 2015. 2. 456–476.
10. HIERHOLZER, J. C.: Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1992. 5. 262–274.
11. <https://www.avemar.hu>
12. <https://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/hungary>
13. <https://www.who.int/gho/hiv/en/>
14. ILLMER, C. – MADLENER, S. et al.: Immunologic and biochemical effects of the fermented wheat germ extract Avermar. *Exp. Biol. Med.*, 2005. 230. 144–149.
15. KAMEOKA, M. – NUKUZUMA, S. et al.: Poly(ADP-ribose)polymerase-1 is required for integration of the human immunodeficiency virus type 1 genome near centromeric alphoid DNA in human and murine cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005. 334. 412–417.
16. KENYON, J. C. – LEVER, A. M.: The molecular biology of feline immunodeficiency virus (FIV). *Viruses*, 2011. 3. 2192–2213.
17. KIM, M. H. – JO, S. H. et al.: Antimicrobial activities of 1,4-benzo-quinones and wheat germ extract. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2010. 20. 1204–1209.
18. KÓSA, E. – JAKAB, L. – NAGY, G.: Effect of a prebioticum „IMMUNOVET-HBM™” on the health status and production of Hungarian turkey flocks. In: *Turkey production: Current challenges*. Ed. HAFEZ, H. M.. Mensch Buch Verlag, Berlin, 2007. pp. 174–182.
19. KÖVESDI, V. – STERCZ, B. – TOMPA, A. – ONGRÁDI, J.: Effect of fermented wheat germ extract on feline viruses (a pilot study). *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 2009.
20. LAKATOS B. – FARKAS J. – ÁDÁM É. – JARRET, O. – EGBERINK, H. F. – BENDINELLI, M. – NÁSZ I. – ONGRÁDI J.: Data to the adenovirus infection of European cats. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 1996. 51. 543–545.
21. MAGDEN, E. – QUACKENBUSH, S. L. – VANDEWOUDE, S.: FIV associated neoplasms a mini-review. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2011. 143. 227–234.
22. MATTEUCCI, D. – BALDINOTTI, F. et al.: Detection of feline immunodeficiency virus in saliva and plasma by cultivation and polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.*, 1993. 31. 494–501.
23. MATTEUCCI, D. – MAZZETTI, P. et al.: The feline lymphoid cell line MBM and its use for Feline immunodeficiency virus isolation and quantitation. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1995. 46. 71–82.
24. MILLER, C. – ABDO, Z. et al.: Applications of the FIV model to study HIV pathogenesis. *Viruses*, 2018. 10. 206.
25. ONGRÁDI, J.: Identification of a feline adenovirus isolate that replicates in monkey and human cells in vitro. *Am. J. Vet. Res.*, 1999. 60. 1463.
26. ONGRÁDI, J. – CHATLYNNE, L. G. – TARCSAI, K. R. – STERCZ, B. – LAKATOS, B. – PRING-ÅKERBLOM, P. – GOOSS SR., D. – NAGY, K. – ABLASHI, D. V.: Adenovirus isolated from a cat is related to Human Adenovirus 1. *Front. Microbiol.*, 2019. 10. 1430.
27. ONGRÁDI, J. – STERCZ, B. – KÖVESDI, V. – NAGY, K. – MAURO, P.: Interaction of FIV with heterologous microbes in the feline AIDS model. In: SAXENA, SK. (szerk.) *Current perspectives in HIV infection*. InTech, Rijeka, 2013. 447–469.
28. PEDERSEN, N. C. – HO, E. W. et al.: Isolation of a T-lymphotropic virus from domestic cats with an immunodeficiencylike syndrome. *Science*, 1987. 235. 790–793.
29. Pharmindex / Tápszerindex (2007): Avermar.
30. RAFAI, P. – PAPP, Z. – JAKAB, L. – TUBOLY, T. – JURKOVICH, V. – BRYDL, E. – ÓZSVÁRI, L. – KÓSA, E.: The effect of fermented wheat germ extract on production parameters and immune status of growing pigs. *J. Anim. Feed Sci.* 2011. 20. 36–46.
31. REED, L. J. – MUNCH, H.: A simple method of estimating fifty percent endpoints. *Am. J. Hyg.*, 1938. 27. 493–497.
32. ROM, S. – REICHENBACH, N. L. et al.: The dual action of poly(ADP-ribose) polymerase -1 (PARP-1) inhibition in HIV-1 infection. HIV-1 LTR inhibition and diminution in Rho GTPase Activity. *Front. Microbiol.*, 2015. 6. 878.
33. SAIKO, P. – OZSVAR-KOZMA, M. et al.: Avermar, a nontoxic fermented wheat germ extract, induces apoptosis and inhibits ribonucleotide reductase in human HL-60 promyelocytic leukemia cells. *Cancer Lett.*, 2007. 250. 323–328.
34. STERCZ, B. – NAGY, K. – PISTELLO, M. – ONGRÁDI, J.: A fermented wheat germ extract (Avermar) inhibits the feline immunodeficiency virus and the feline adenovirus. *11th International Feline Retrovirus Research Symposium, Leipzig, Germany, 26-29 August 2012, Abstract Book p. 137-138.*
35. STERCZ B. – TARCSAI K. R. – ONGRÁDI J.: Adenovírus fertőzések újonnan felismert vonatkozásai. *Orvostovábbképző Szemle*, 2017. 11. 44–46.
36. STIPKOVITS, L. – LAPIS, K. – HIDVÉGI, M. – KÓSA, E. – GLÁVITS, R. – RESE-TÁR, A.: Testing the efficacy of fermented wheat germ extract against *Mycoplasma gallisepticum* infection of chickens. *Poultry Sci.*, 2004. 83. 1844–1848.
37. STOLP, B. – FACKLER, O. T.: How HIV takes advantage of the cytoskeleton in entry and replication. *Viruses*, 2011. 3. 293–311.
38. SZEKERES, T. – FRITZER-SZEKERES, M. – HOWARD, L. E.: The enzyme ribonucleotide reductase: target for antitumor and anti-HIV therapy. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 1997. 34. 503–528.
39. SZILASI A. – BALKÁ, GY.: A macskák retrovírus-fertőzései: Feline Immunodeficiency Virus (FIV). *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2015. 137. 351–360.

Közlésre érck.: 2020. júl. 14.

Dr. Molnár Tamás (1943–2020)

2020. november 20-án, 78. életévében váratlanul elhunyt DR. MOLNÁR TAMÁS az egykori Országos Állategészségügyi Intézet (OÁI) Kórbonctani Osztályának, majd az FVM Állategészségügyi és Élelmiszerellenőrzési Főosztály Járványügyi Osztályának vezetője. 2004-től visszatért az Intézetbe és nyugdíjazásáig az OÁI Emlőskórbonctani és Vadbetegségek Osztályát vezette.

DR. MOLNÁR TAMÁS 1943. március 31-én született Budapesten. 1961-ben a budapesti Táncsics Mihály Gimnáziumban érettségizett és még ugyanabban az évben felvételt nyert az Állatorvostudományi Egyetemre, ahol 1966-ban szerzett diplomát. Ettől az évtől kezdett dolgozni az Országos Állategészségügyi Intézet Kórbonctani Osztályán.

A DR. MANNINGER REZSŐ akadémikus által 1928-ban alapított Intézet rendkívül jó lehetőségeket biztosított a pályakezdő fiatal szakembereknek, köztük DR. MOLNÁR TAMÁS szakmai fejlődéséhez is. Ezt lehetővé tették az alapító igazgató által kijelölt feladatok, amelyek közül a legfontosabbak a nagy gazdasági kárt okozó, és az emberekre is veszélyes fertőző emlősállat- és baromfi-betegségek oktanának vizsgálata és kórhatározása, valamint az ellenük való védekezés és a mentesítés elveinek kidolgozása. Ehhez társult a 60-as és 70-es években, a nagyüzemi állattartás előtérbe kerülésével, a nagylétszámú állományok tartásával jelentkező, újszerű állategészségügyi problémák tömeges megjelenése is. Ez az Intézetben dolgozó szakemberek, köztük DR. MOLNÁR TAMÁS számára rendkívül sokrétű és nagy mennyiségű vizsgálati anyag feldolgozásának igényét és lehetőségét jelentette. A DR. SZABÓ ISTVÁN igazgatóhelyettes, az állatorvostudomány kandidátusa által irányított szakemberek számára egy „szakmai műhely” alakult ki, ahol DR. MOLNÁR TAMÁS olyan szakemberektől tanulhatott, mint DR. CSONTOS LÁSZLÓ, DR. NYÍREDY ISTVÁN, DR. SZÉKY ANTAL vagy DR. SÜVEGES TIBOR. Megszerzett tudását szívesen és nagy kedvvel adta tovább fiatalabb munkatársainak, gyakornokainak. Gyakorlatot szerzett a fertőző emlősállat-betegségek kórtanában, járványtanában és diagnosztikájában. Rendszeresen részt vett az állatorvostan-hallgatók graduális képzésében, valamint a megyei értekezleteken, a gyakorló állatorvosok számára, fertőző betegségek témakörben gyakran tartott továbbképzéseket. A zoonotikus betegségeket a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán évente ismertette a gyógyszerész-hallgatóknak.



Szakmai tevékenysége fontosabb eredményeit tükrözi a hazai és nemzetközi szakfolyóiratokban megjelent 43 tudományos közlemény.

1979–1981 között FAO-projekt keretében Laoszban dolgozott, ahol a diagnosztikai munka megszervezésén, az ottani szakemberek képzésén kívül feladata volt a bivalyész (a bivalyok Roberts-féle, 1-es típusú pasteurellák okozta vérfertőzése) elleni vakcina termelésének irányítása is. Laoszi szakmai tevékenységét – távozásakor – állami kitüntetéssel köszönték meg. A Laoszban töltött időszak Neki és Feleségének életre szóló élményt jelentett.

Tevékenyen vett részt az egyes fertőző betegségek mentesítési programjainak megszervezésében, 1998 óta irányította az ország sertésállományának Aujeszky-betegség elleni mentesítését, amely 2004-ben eredményre vezetett. 2014-től – államtitkári megbízással – tagja a PRRS Mentésítési Bizottságnak, ennek a munkának eredményeként az ország 7 régiójából 5 teljesen mentessé vált a betegségtől, a további két régió 2021 végére befejezi a mentesítést.

1973-ban, majd 1986-ban miniszteri dicséretben részesült. 2001-ben Köves-díjat, 2004-ben Sályi-díj kitüntetést kapott, ugyancsak 2004-ben az MTA Állatorvostudományi Kutató Intézete Aujeszky-emléklap kitüntetésben részesítette.

2006-ban a zoonózisok diagnosztikájában, gyógykezelésében és felszámolásában kifejtett tevékenységéért Hőgyes-Aujeszky-emlékérem kitüntetésben részesült. 2013-ban a köztársasági elnök a Magyar Érdemkereszt kitüntetést adományozta részére.

2008-ban a Magyar Országos Állatorvos Egyesület Hutyra Ferenc-éremmel kitüntetésben részesítette.

1993 óta a Sertéségszégügyi Társaság titkára, majd 2005 óta elnöke, 1998-tól a Magyar Zoonózis Társaság vezetőségi tagja. 2002 óta több ciklusban a Magyar Országos Állatorvos Egyesület vezetőségi tagja. A sertéségszégügyi szakosztályban kifejtett tevékenysége széles körben ismertséget jelentett számára az állatorvos kollégák körében.

Tagként részt vesz a Magyar Élelmiszerbiztonsági Hivatal Állategészségügyi és Állatvédelmi Szakbizottságának, valamint a klasszikus és afrikai sertéspestis, ill. madárinfluenza-szakértői bizottság munkájában.

2005-ben a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Karán címzetes egyetemi docens kinevezést kapott. 2007-ben, nyugállományba történő helyezésekor FVM-dicséretben részesült. 2015-ben a SZIE ÁOTK kari tanácsa Pro Negotio Universitas rektori elismerő kitüntetésben részesítette. 2015-ben az állatorvostan hallgatói gyakorlati képzésben kifejtett eredményes tevékenysége elismeréseként az ÁOTK gyakorlati képzés mesteroktatója címet adományozta.

DR. MOLNÁR TAMÁS szerencsés embernek vallotta magát. Szerencsés volt, mondta, mert sorsa olyan szakterületre irányította, amelyet szeretett, amelyen szívesen dolgozott és ez visszatükröződött eredményességében is.

Az OÁI-ban évtizedeken át lehetőségem volt munkatársaként vele együtt dolgozni. Mindenkor munkatársai szerették, tisztelték. Számunkra példaértékű volt munkája iránti igényessége és lelkesedése. Sok helyszíni vizsgálatot végzett a kis- és nagyüzemi állattartó telepeken, ahol mindig igyekezett az adott megbetegedés oktatását tisztázni, majd a védekezésben és a megelőzésben szakszerű tanácsokat adni.

Szeretett utazni, és ezekről az élményeiről szívesen és örömmel számolt be. Szeretett felesége, gyermekei, unokái körében lenni.

Váratlan halála most is egy folyamatban lévő közös vizsgálatot szakított félbe. Ismerve egyéniségét és fáradhatatlan szakmai aktivitását, elvesztése annál fájóbb mindannyiunk számára.

Kedves Tamás!

Hatalmas űrt hagytál...! Megkezdett munkáidat, ígérjük, sikerre visszük!

Barátaid, tanítványaid nevében búcsúzom Tőled. Életünk végéig emlékezni fogunk Rád.

Nyugodj békében!

Dr. Glávits Róbert

Dr. Csonka István (1951–2020)

Tisztelt gyászoló család, rokonok, kollégák, egybegyűltek!

A Magyar Állatorvosok Világszervezete nevében búcsúzni jöttünk CSONKA ISTVÁN állatorvos kollégánktól. Megrendülten értesültünk róla, hogy elveszítettünk egy kollégát, elismert szakembert, CSONKA DR.-t.

CSONKA ISTVÁN 1951.július 17-én született Törökkanizsán, ahol az általános iskolát is befejezte. Innen Szabadkára került, a magyar tannyelvű gimnáziumba. Ennek befejeztével sikeresen felvételt nyert a belgrádi állatorvosi egyetemre, itt szerezte állatorvosi diplomáját.

Szakmai pályáját 1978-ban Gyálán kezdte. Egy év után 1979-től 2009-ig, nyugdíjbavonulásáig a zentai állatorvosi állomáson dolgozott. Az állatorvosi állomás jól képzett, megbecsült dolgozója volt, sokat tett az állatorvosi hivatás megbecsüléséért. Az emberek szerették közvetlensége, szerénysége miatt. Elismerték és tisztelték megkérdőjelezhetetlen szakmai tudását, segíteni akarását.

Nem elégedett meg a közepszerűséggel, a tökéletesre törekedett. Fontosnak tartotta a szakmai ismeretek kiszélesítését, a tudás elmélyítését, tudta, hogy a kor kihívásaival csak így lehet lépést tartani. 1992-ben Budapesten tudományos doktori címet szerzett. Fia-tal kollégáinak mindig önzetlenül adta át hosszú évek során összegyűjtött tudást, tapasztalatot.

Az állandó készenlétet, ügyeletet igénylő állatorvosi hivatás mellett mindig igyekezett kellő időt szentelni családjára, két fiára, kiket nagyon szeretett. Megromlott egészségi állapota miatt 2009-ben nyugállományba vonult. Attól fogva még több időt tudott szentelni családjára, imádott négy unokájára, kikre oly büszke volt.

Ekkor sem szakadt el hivatásától. A Magyar Állatorvosok Világszervezetének tagjaként számos, a Kárpát-medencében rendezett konferencián részt vett. A szerbiai konferenciák szervezésében pedig odaadó segítségére mindig lehetett számítani. Ápolta a jó kapcsolatokat és segítette a régiókban élő kollégákkal való tapasztalatcserét.

Kedves kollégánk hiányát mindannyian érezzük majd...

Nyugodjon Békében!



Overview of hepatic cytochrome P450 enzymes involved in human, dog and porcine xenobiotic metabolism
Literature review

Á. E. Czimmermann
Á. Szóládi
E. Pásztiné Gere*

Állatorvostudományi Egyetem,
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék
H-1078 Budapest, István utca 2.

*e-mail: Gere.Erzsebet@univet.hu

Xenobiotikumok metabolizmusában szerepet játszó májbeli citokróm P450 enzimek összehasonlítása emberben, kutyában és sertésben

Irodalmi összefoglaló

Czimmermann Ágnes Eszter, Szóládi Áron, Pásztiné Gere Erzsébet*

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen tanulmányukban összefoglalják a farmakokinetikai kutatások során gyakrabban alkalmazott, nem rágcsáló eredetű állatfajok (kutya, sertés, minisertés, ill. a vaddisznó), valamint a humán hepatikus citokróm P450 (CYP) enzimrendszer jellemzőit. Az enzim ortológok között egyes esetekben eltérő szubsztrátspecifitást lehet tapasztalni, amelynek feltérképezése kulcsfontosságú a gyógyszerfejlesztési vizsgálatok során. A faj- és fajtabeli különbségek mellett egyedi eltérések is előfordulhatnak, amelyek befolyásolhatják a gyógyszerátalakítási folyamatokat, az anyag plazmakoncentrációját és ezáltal a kívánt terápiás hatást.

SUMMARY

In this review the authors compare the hepatic cytochrome P 450 enzyme system (CYP) of non-rodent species, including the dog, pig, minipig and wild boar with that in human. The CYP system plays a major role in phase I metabolism of xenobiotics and endogenous substrates. The first three enzyme families (CYP1, CYP2, CYP3) metabolize most of the drugs used in the human and in the veterinary medicine. However it is important to note that there are significant variations in the substrate specificities and catalytic activities of these hepatic isoenzymes. Therefore, the same drug can cause different effects in humans and in animals, thus it necessitates the appropriate animal models for pharmacokinetic examinations, especially when experimental findings obtained in animals would be extrapolated to human application. On the other hand, some CYP isoenzymes of the animals appear to be orthologues of the human CYP isoenzymes, which means that they have the same substrate specificity. In addition, there could be interindividual differences in the activities of some CYP isoenzymes, which might point out the need for application of individually tailored drug therapy, especially in the presence of single nucleotide polymorphism (SNP). In these cases, the plasma concentrations of the administered medicine can be suboptimal or toxic, thus leading to the occurrence of drug side effects. Some studies show that the complete deficiency of certain CYP isoenzymes occurs in humans and in some dog breeds. CYP2B11 deficiency is the major cause of the prolonged awakening phase in greyhounds after administration of intravenous anaesthetics, such as propofol. It is also important to emphasize the differences among breeds and genders, e.g. testosterone can influence the level of CYP1A2, CYP2A and CYP2E1 isoenzymes in swine.

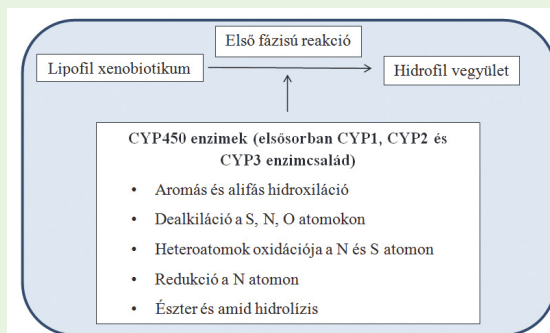
ÉLETTAN

A szervezetbe jutó egyes xenobiotikumok (gyógyszerek, toxinok és egyéb, a szervezet számára idegen anyagok), ill. endogén szubsztrátok metabolizmusának központi helye a máj, ezen kívül a béltraktus, a tüdő, a vesék és a vérplazma is jelentős szerepet játszik a biotranszformációs folyamatokban (32). A klinikumban alkalmazott gyógyszerek hatékonyságát és biztonságos alkalmazhatóságát többek között az anyag plazmakoncentrációja határozza meg, amely függ annak felszívódásától, eloszlásától, továbbá a gyógyszer metabolizmusától és eliminációjától. A citokróm P450 (CYP) enzimek kulcsfontosságú szerepet játszanak a biotranszformációs folyamatokban, azon belül is legfőképpen a metabolizmus első szakaszának oxidációs reakcióiban (15) (1. ábra).

A citokróm P450 (CYP) enzimek kulcsfontosságú szerepet játszanak a biotranszformációs folyamatokban

1. ÁBRA. CYP enzimek szerepe xenobiotikumok anyagcseréjében (15)

FIGURE 1. Role of CYP enzymes in the metabolism of xenobiotics (15)



Emlősökben leginkább a CYP1–3 enzimeszaládok vesznek részt az idegen anyagok lebontási folyamataiban

A CYP enzim elnevezés az következő szerint alakul: a CYP jelölést követő szám az enzimeszaládra utal (pl.: CYP1, CYP2), amely családban az izoenzimek szerkezete legalább 40%-ban megegyezik, majd az ezt követő betűkód az alcsaládot jelöli (pl.: CYP1A, CYP2C), amely alcsaládban az izoenzimek szerkezete legalább 55%-os azonosságot mutat (64). A betűkódot követő szám az adott izoenzimet jelöli (pl.: CYP1A2, CYP2C9). Általánosságban elmondható, hogy emlősök-nél a xenobiotikumok metabolizmusában elsősorban a CYP1, CYP2, ill. CYP3 enzimeszalád játszik szerepet (49). Azonban az egyes szubsztrátok metabolizmusában részt vevő izoenzimek fajoként eltérhetnek, így egy adott gyógyszer metabolizmusa más-más útvonalakon játszódhat le különböző fajokban. Ezek alapján számolni kell a fajoként különböző gyógyszerinterakciókkal, amely mind az állatgyógyászatban, mind a gyógyszerfejlesztések esetén kiemelkedő jelentőségű és ami szükségessé teszi e biotranszformációs útvonalak fajokénti megismerését. A szerzők irodalmi áttekintésükben a humán és a leggyakrabban alkalmazott, nem rágcsáló állati modellek (azaz kutya, sertés, minisertés, és a vaddisznó) CYP izoenzimek funkcióbeli és megoszlásbeli különbségeit foglalják össze.

HUMÁN CYP IZOENZIMEK SZEREPE A GYÓGYSZERMETABOLIZMUSBAN

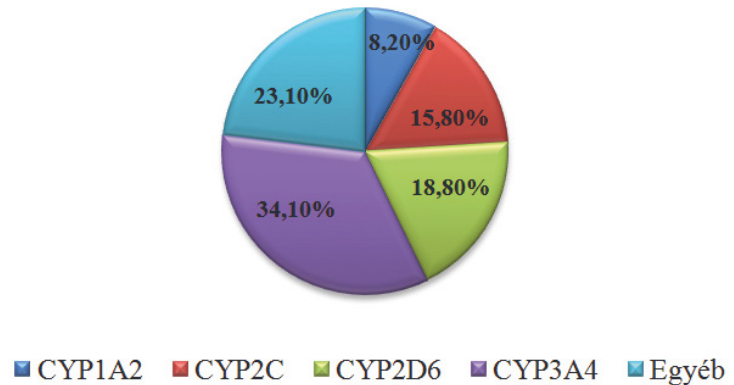
A CYP1–3 enzimeszaládok a gyógyszerek metabolizmusának 70–80%-áért felelősek

A humán CYP izoenzimek vonatkozásában 57 funkcionális és 58 pseudo CYP gén figyelhető meg (40), ebből a CYP1, CYP2 és CYP3 enzimeszalád a klinikumban alkalmazott gyógyszerek metabolizmusának 70–80%-áért felelős (62). Több tanulmány is leírja az első három CYP enzimeszaládba tartozó enzimek megoszlását a xenobiotikumok metabolizmusában. SycHEV és mtsai tanulmánya alapján 90%-ban a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 és egyéb, az első három családba tartozó izoenzimek felelősek a xenobiotikumok biotranszformációjáért eltérő megoszlásban (53) (2.a ábra).

2.A ÁBRA. A xenobiotikumok biotranszformációjában részt vevő humán máj CYP izoenzimek funkcionális eloszlása, mekkora hányad metabolizálódik az adott enzimen/enzimcsaládon (53)

FIGURE 2.A. Functional distribution of human liver CYP isoenzymes involved in the biotransformation of xenobiotics – which proportion of the substrates is metabolized by the enzyme/enzyme family (53)

Legfőbb CYP izoenzimek funkcionális eloszlása humán májban



A genetikai és fenotípusos enzim-polimorfizmus befolyással lehet az adott gyógyszer metabolizmusára, hatékonyságára és biztonságosságára

Az enzimek eloszlásában jelentkező egyedi különbségek oka elsősorban abban keresendő, hogy egyes CYP izoenzimekre, többek között a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19 és CYP2D6 enzimekre genetikai polimorfizmus jellemző (48). A különböző allélok kialakulásának hátterében leggyakrabban az egyponos nukleotid-polimorfizmust (single nucleotide polymorphism, SNP) figyelték meg embereknél (16). Az adott enzim teljes inaktivitásának hátterében leggyakrabban géndeléció állhat, de előfordulhat megváltozott splicing, stop kodonok, törlődött transzkripcióshely, ill. káros aminosav-szintézis is (20).

A genetikai polimorfizmus befolyással lehet az adott gyógyszer metabolizmusára és ezáltal a terápia hatékonyságára és biztonságos alkalmazhatóságára. Az egyes allélok funkció szerint lehetnek ún. „vad”, vagy funkcionális allélok és lehetnek „variáns”, vagy hiányosan működő allélok. Ha az egyén két funkcionális („vad”) allélt hordoz az adott CYP enzimre vonatkozóan, akkor megfelelő mértékű metabolizmussal rendelkezik. Két hiányosan működő („variáns”) alléllal rendelkező egyénben az adott CYP enzim rendkívül kicsi enzimaktivitást, vagy teljes enzim-inaktivitást mutat. Ha a vizsgált személy egy funkcionális („vad”) és egy hiányos funkcionális allélt hordoz, abban az esetben csökkent enzimaktivitást lehet megfigyelni az egészséges metabolizmussal rendelkező egyénekhez képest. Bizonyos esetekben génekettőződés, ill. sokszorozódás jelentkezhet, amely ún. ultragyors metabolizmust eredményez az adott CYP enzim által (19, 21, 62); ezt leginkább a CYP2D6 izoenzim vonatkozásában figyelték meg (23). Ezzel magyarázható az angol szakirodalomban használt ún. adverse drug effect (ADR), amelynek lényege, hogy az egy, vagy két hiányos alléllal rendelkező egyénben gyakrabban alakul ki terápiás adagban alkalmazott gyógyszer mellett toxicitás a csökkent metabolizmus miatt. Gyógyszerelőanyagok (prodrugok) alkalmazásakor, amelyek esetében az aktív hatóanyag keletkezéséhez szükséges a CYP enzimek aktivitása, csökkent terápiás hatás tapasztalható a hiányos alléllal rendelkező személyekben (32). Az ultragyors metabolizmussal rendelkező személyek terápiajában pedig szuboptimális hatást érhetünk el az előírt adagban adott gyógyszer alkalmazásakor, viszont prodrugok adagolásakor gyógyszer-toxicitás fordulhat elő.

Az ADR kialakulásának másik fő oka a farmakogenetikai hatások mellett a gyógyszerinterakciók kialakulása. Gyakrabban alakul ki gyógyszerinterakció szűkebb terápiás indexszel rendelkező gyógyszerek mellett adagolt CYP induktorok/inhibitorok tekintetében (32). Embereknél leginkább a CYP2C9, CYP2C19,

A CYP enzimek hatását esetleges gyógyszerinterakciók kapcsán is figyelembe kell venni

CYP2D6, CYP3A4 izoenzimek esetében van ennek jelentősége, ezen enzimek szubsztrátjaival együtt adagolt gyógyszerek közül számos készítményt kivontak a forgalomból a gyógyszerinterakciók által okozott mellékhatások kialakulása miatt (13, 28). Olyan esetekben, amikor a szubsztrátot együtt adagoljuk az enzim inhibitorával, kompetitív módon a szubsztrát metabolizmusának gátlása alakulhat ki, megnövekedett plazmaszintet eredményezve, amely szűk terápiás indexű készítmények alkalmazásakor toxikus – akár halálos – hatást eredményezhet, valamint a nem kívánt mellékhatások felerősödhetnek. Enziminduktorokkal együtt adagolt szubsztrátok esetében szuboptimális (vagy akár nem detektálható) gyógyszerplazmaszint alakulhat ki, így a kívánt terápiás hatás elmarad. Kiváló példa erre a humán klinikumban gyakran alkalmazott antibiotikum, az eritromicin, amelynek az alkalmazásakor megfigyelték, hogy iv. adagolva a QT-szakasz meghosszabbodását (másnéven torsades de pointes, TdP), ill. hirtelen szívhalál kialakulását eredményezheti (56). Az eritromicin metabolizmusában a CYP3A4 enzim vesz részt (17) és több tanulmány is beszámolt arról, hogy az eritromicinnel együtt adagolt CYP3A4 inhibitorok (mint a ketokonazol, nitroimidazol származékok, diltiazem) esetében jelentősen megnövekedett az eritromicin mellékhatásainak előfordulása (44), így ezen készítmények eritromicinnel való együttes alkalmazása ellenjavallt (különösen szívbeteg páciensekben).

CYP ENZIM ORTOLÓGOK: KUTYA ÉS HUMÁN CYP IZOENZIMEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

A xenobiotikumok anyagcseréjében szerepet játszó CYP enzimek funkcionális eloszlásáról leginkább humán szakirodalmi adatok állnak rendelkezésre. Fontos kérdés humán és állatorvosi farmakokinetikai vizsgálatok során klinikai és gyógyszerfejlesztési szempontból az, hogy az adott fajon végzett *in vitro*, ill. *in vivo* kísérleti eredmények milyen mértékben extrapolálhatóak emberre és más fajokra. Másik lényegi kérdés, hogy az emberekhez hasonlóan a vizsgált fajokban is fellelhetőek-e a tárgyalt egyedi különbségek, amelyek befolyásolhatják a gyógyszerek farmakokinetikáját. Több tanulmány is beszámol kutyák vonatkozásában a fajtabeli CYP enzimek funkcionális eltéréseiről, amelyek háttérben szintén a vizsgált enzimek genetikai polimorfizmusa áll (9, 30). A CYP enzimek fajbeli különbségeinek tárgyalásánál meghatározó fogalom az ortológia, ugyanis CYP enzim ortológok (olyan gének, amelyek közös ősgénből származtathatóak, így funkciójukban nem térnek el lényegesen) számos fajban megtalálhatóak. A CYP enzim ortológokra a funkcionális hasonlóság mellett a hasonló szubsztrátspecifitás is igaz. Erre példa a kutyában található CYP2B11, amely a humán CYP2B6 ortológjának számít (3, 18) és mindkét enzimre igaz a fajbeli különbségek ellenére, hogy a propofol metabolizmusában játszanak kiemelkedő szerepet (6, 18). A midazolam metabolizmusában, míg kutyában szintén a CYP2B11 játszik szerepet, emberekben a CYP3A4 és CYP3A5 (amelyeknek ortológja kutyában a CYP3A12), nem pedig a CYP2B6 (33). Kutyákban a CYP3A alcsalád eloszlása a májban (és a bélben) hasonlóképpen domináns, mint embereknél (9), ezek közül a CYP3A12 és CYP3A26 kiemelkedő, habár a dexametazon, mint humán CYP3A4 induktor ezeket az izoenzimeket nem indukálja (22). Emellett lényegi különbség a CYP3A alcsaládot illetően, hogy jelen állás szerint kutyákban a fentanil metabolizmusában nem az emberi CYP3A4 izoenzim ortológja, a CYP3A12 vesz részt, hiszen ezen enzim inhibitora, a ketokonazol nem befolyásolja szignifikánsan a fentanil plazmaszintjét kutyában (25).

A CYP2B alcsalád megoszlásában jelentős különbségeket láthatunk az ember és a kutya májában: kutya esetében a korábban említett legfőbb CYP2B izoforma, a CYP2B11 jelentős mértékben kimutatható, szignifikánsan nagyobb mennyiségben, mint humán ortológja, a CYP2B6 emberben (9). A CYP2B11 az állatorvosi anesztéziában

Az enzim ortológok fajok között hasonlóságot mutatnak működésük és szubsztrátjaik szempontjából is

**Fajtabeli CYP
izoenzim-különbségek
miatt lassabb az
agarokban a propofol
metabolizmusa**

gyakrabban alkalmazott szerek egy részét metabolizálja, mint a propofol (7, 18) és a medetomidin (3) (1. táblázat). Fajtabeli különbségeket is megfigyeltek, amely befolyásolhatja az állat anesztéziáját: agarokban megfigyelték, hogy a propofol metabolizmusa és ezáltal az ébredési fázis keverék kutyákkal összehasonlítva jelentősen lassabban megy végbe (63). Klóramfenikollal előkezelve, amely humán CYP3A4- és CYP2C19-inhibitor (41), a csökkent mértékű propofol-biotranszformáció tovább lassult. (29). Ugyanez igaz egyéb anesztetikumokra is: pl. a barbiturátok alkalmazásakor, amelyet korábban a csak a barbiturátokra jellemző, zsírszövetbe történő redisztribúciós tulajdonsággal és az agarok alacsony testzsír-összetételével magyaráztak (8, 9, 36). Nemrégiben csökkent CYP2B11 enzim-expressziót figyeltek meg agarokban, amelynek hátterében az enzim expressziójában részt vevő mRNS 3' végén a stopkodon utáni szakasz (le nem fordítódó szakasz, angolul untranslated region, UTR) mutációja állhat (31).

1. TÁBLÁZAT. Humán- és állatorvosi anesztéziában és premedikáció során használt hatóanyagok biotranszformációjában szerepet játszó CYP izoenzimek bemutatása emberekben és kutyákban (5, 6, 10, 54). A humán CYP2B6 ortológja a CYP2B11 és a humán CYP3A4/5 ortológja a CYP3A12 kutyában

TABLE 1. Presentation of CYP isoenzymes involved in the biotransformation of drugs used in anaesthesia in humans and dogs (5, 6, 10, 54). The orthologue of human CYP2B6 is CYP2B11 and the orthologue of human CYP3A4/5 is CYP3A12 in dogs

Hatóanyag	Humán CYP izoenzim	Kutya CYP izoenzim
Diazepam	CYP2C19, CYP3A4	CYP3A12
Midazolam	CYP3A4, CYP3A5	CYP2B11, CYP3A12
Medetomidin	Nem használják humán anesztéziában.	CYP2B11
Atipamezol	Nem használják humán anesztéziában.	CYP2B11
Ketamin	CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4	CYP2B11
Propofol	CYP2B6, CYP2C9	CYP2B11
Fentanil	CYP3A4	Nincs adat

Hasonló expressziós és funkcionális enzimhiányt figyeltek meg a CYP1A2 esetében, amelynek hátterében korai stopkodon mutációja áll, az enzim hiánya (expresszióban és funkcióban) homozigóta genotípusokban jelenik meg (35, 55), azonban ennek klinikai jelentősége még nem tisztázott. *In vitro* kísérletek alapján a CYP1A2 enzim elégtelenséggel rendelkező májsejtekben lényegesen lassabban ment végbe a fenacetin és a takrin (szelektív humán CYP1A2 szubsztrátok) metabolizmusa (34), viszont *in vivo* vizsgálatok alapján a fenacetin orális, ill. iv. alkalmazásakor nem figyeltek meg szignifikáns különbséget a fenacetin plazmaszintjében egészséges és CYP1A2 elégtelenséggel rendelkező kutyák összehasonlító tanulmánya során (60). Ez azzal magyarázható, hogy kutyában feltételezhetően a szubsztrátok anyagcseréje nem szelektíven megy végbe a CYP1A2 enzim segítségével. Ezen enzimrendellenesség bizonyos fajtákban gyakrabban fordul elő: kimutatták már ír farkaskutyában, beagle-ben, svájci fehér juhászkutyában, ill. különböző collie-fajtákban (pl. ausztrál juhászkutya, border collie, sheltie, bearded collie) is (9), amely fajtákra jellemző, hogy a multi-drug resistance-1 (MDR-1) gén mutációja lényegesen nagyobb prevalenciájú más fajtákkal összehasonlítva (39). Érdekes felvetés, hogy a CYP1A2-elégtelenség és az MDR-1 gén mutációja között

Macskák CYP enzimrendszeréről még kevés az adat

kapcsolat állhat fenn, azonban az összefüggés egyelőre tudományosan még nem teljes mértékben alátámasztott, mindenesetre detektáltak olyan egyedeket, melyek rendelkeztek MDR-1 gén mutációval és CYP1A2-enzimdefektussal is (14).

A CYP2D enzimcsalád tekintetében kutyában a CYP2D15 enzim ortológjának van a legnagyobb jelentősége a xenobiotikumok metabolizmusa szempontjából, többek között azért is, mert rendkívül hasonló enzimaktivitással és szubsztrát-specifitással rendelkezik a humán CYP2D6 enzimhez képest (45). Humán gyógyszerészeti kutatásokban ezen izoenzimmel kapcsolatos vizsgálatokra használnak fel kutyaeredetű májsejteket (64).

A macska CYP-profiljáról és a xenobiotikumok biotranszformációjában szerepet játszó CYP enzimekről meglepően kevés adat áll rendelkezésünkre. VAN BEUSEKOM és mtsai mikroszómákon végzett kutatása szerint a CYP1A, CYP2E és a CYP3A alcsalád kisebb enzimaktivitást mutatott, ezzel szemben a CYP2B és a CYP2D aktivitása szignifikánsan nagyobbak adódott macskák esetében a kutyából származó mikroszómákhoz viszonyítva (57). A macskák különböző gyógyszer-csoportok metabolizmusában szerepet játszó CYP izoenzimeinek részletes feltérképezése kiemelkedő jelentőségű, jelenleg is intenzíven tanulmányozott kutatási irány.

SERTÉS-, MINISERTÉS-, ILL. VADDISZNÓ- ÉS HUMÁN CYP IZOENZIMEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

Az ember és a sertés citokróm-enzimrendszere jelentős hasonlóságot mutat

A sertés és minisertés egyre meghatározóbb állatmodell a máj (és bél) biotranszformációs kutatásokban, hiszen az ember és a sertés citokróm-enzimrendszere jelentős hasonlóságot mutat (2). Az egyes sertés fajták között azonban előfordulhatnak CYP-eloszlásbeli és aktivitásbeli különbségek, amelyeket a farmakokinetikai kutatások során javasolt figyelembe venni. FINK-GREMELS tanulmánya alapján különbség fedezhető fel a sertés, minisertés (Göttingen) és mikrosertés (Yucatan) citokróm-aktivitása között (12). Egyes szerzők (37, 38, 50) eredményei alapján elmondható, hogy amíg a sertés fehérjeexpressziós szinten közelíti a humán hepatikus CYP izoenzimek mennyiségét (sertés 0,46–0,57 nmol/mg mikroszómális fehérje, ember 0,43 nmol/mg fehérje), addig a minisertésben ez az érték elérheti a 0,81 nmol/mg értéket.

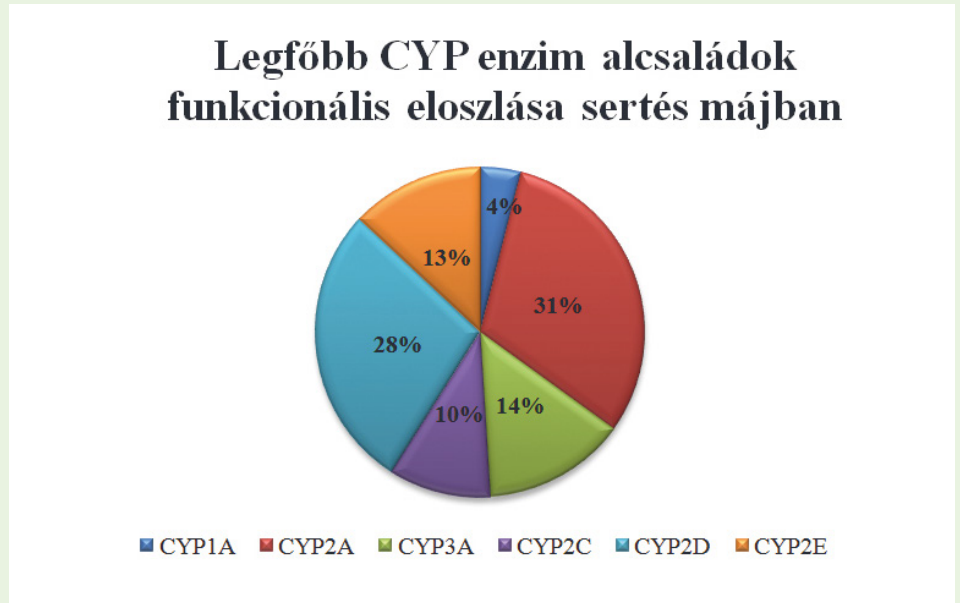
A sertés és humán cDNS összehasonlításában a CYP3A alcsalád vizsgálatok 80% feletti homológit tapasztaltak (51). Hasonló mértékű szekvenciahomológit figyeltek meg ezen alcsalád és a CYP2A alcsalád vizsgálata során tömegspektrometriás módszerekkel (1). A házisertésben a CYP3A29 izoenzim vizsgálata során jelentős mértékű hasonlóságot írtak le expresszióban és aktivitásban a humán CYP3A4 izoenzimhez viszonyítva, ill. a ketokonazol és a troleandomicin, mint humán CYP3A4-inhibitorok gátló hatása a CYP3A29 enzim esetében is érvényesült (61). Egy 2019-es tanulmány szerint a sertés eredetű hepatikus citokróm-enzim-alcsaládok összetétele a következőképpen alakult: 4%-os CYP1A, ill. 31%-os CYP2A, 14%-os CYP3A, 10%-os CYP2C, 28% CYP2D és 13% CYP2E összetételt detektáltak a mennyiségi meghatározások során (46) (2.b ábra).

A humán-kutya ortológok tanulmányozása során tapasztalt hasonló szubsztrátspecifitás sertésekben is megfigyelhető. Sertésben és emberben hasonló CYP-metabolizmust tapasztaltak kumarin (CYP2A szubsztrát), midazolam (CYP3A szubsztrát), tolbutamid (CYP2C szubsztrát) és dextrometorfán (CYP2D szubsztrát) tanulmányozásakor. Azonban fenacetin (CYP1A2 szubsztrát) és klóroxazon (CYP2E1 szubsztrát) vizsgálata során már nem találtak hasonló biotranszformációs útvonalat sertésekben és humán vonalon (46). Bama fajtájú minisertések CYP3A alcsaládjának vizsgálatakor humán CYP3A4/CYP3A5 enzimaktivitáshoz viszonyítva hasonló mértékű metabolikus aktivitást tapasztaltak tesztoszteron, midazolam és nifedipin biotranszformációja során (4). Egyes mikotoxinok biotranszformációja hasonló utakon zajlik emberben és sertésben (2. táblázat), így ezen mikotoxinok vizsgálatára a sertés alkalmas modellállatként szolgálhat humán toxikológiai vizsgálatokban (47).

Egyes mikotoxinok biotranszformációja hasonló utakon zajlik emberben és sertésben

2.B ÁBRA. A xenobiotikumok metabolizmusában részt vevő sertés hepatikus CYP alcsaládok eloszlása (46)

FIGURE 2.B. Distribution of porcine hepatic CYP subfamilies involved in xenobiotic metabolism (46)



2. TÁBLÁZAT. Mikotoxinok anyagcseréjében szerepet játszó CYP izoenzimek emberben és sertésben. Az emberi CYP3A4 ortológja a CYP3A22 és CYP3A29 sertésben (47, 59)

TABLE 2. Summary of CYP isoenzymes involved in the metabolism of different mycotoxins in humans and in pigs. The orthologues of human CYP3A4 are CYP3A22 and CYP3A29 in pigs. (47, 59)

Mikotoxin	Humán CYP izoenzim	Sertés CYP izoenzim
Aflatoxin B1	CYP1A2, CYP2A6, CYP3A	CYP1A1, CYP2A19, CYP3A22, CYP3A29
T-2 toxin	CYP3A4	CYP3A22, CYP3A29, CYP3A46
Zearalenon	CYP1A2, CYP3A4, CYP2C	CYP3A, CYP2C

A magasabb tesztoszteronszint gátolja a szkato metabolizmusát sertésben, ami a kanszag okozója

Az orvostudomány számára számos lehetőséget rejt a jelentős mértékű hasonlóság emberi és sertés CYP enzimek között (27). Kísérletek folynak extrakorporális bio-mesterséges máj létrehozására olyan esetekben, amikor súlyos májelégtelenségénél időt kell nyerni a beteg számára addig, amíg donorhoz nem jut (11).

Sertésekben már leírtak egyes CYP enzimek vonatkozásában ivari dimorfizmust. Eltérést mutathat a nemek között a Meishan fajtájú sertésekben a CYP1A expressziója, hiszen magasabb szintet mértek a nőstény egyedekben és kasztrált kanokban, intakt kanok CYP1A expressziójával összehasonlítva (24). Minisertésben és sertésben ivari dimorfizmust detektáltak a CYP2E vizsgálata során (12). Fontos CYP szubsztrát a szkato (3-metilindol), ugyanis ez a vegyület okozza a sertés- és vadkanok húsának jellegzetes „kanszagát” (43). A szkato metabolizmusában kiemelkedő szerepet játszik sertésekben a CYP1A2, a CYP2A alcsalád és a CYP2E1 enzim, amelyek közül a CYP2A és CYP2E1 aktivitását szabályozzák egyes androgén hormonok, azaz magasabb tesztoszteronszint esetében alacsonyabb CYP aktivitás detektálható. A kellemetlen szag megelőzése érdekében alternatív megoldásként növekvő érdeklődés tárgyát képezi a szkato anyagcseréjében szerepet játszó CYP enzimek fokozott indukálhatósága hímvivarú sertésekben (42).

Élelmiszer-biztonsági szempontból fontos szerepet játszik a vaddisznó (*Sus scrofa*), mivel mindenevő életmódja miatt könnyen érintkezhet különféle xenobiotikumokkal. Mivel napjainkban nő a vaddisznó húsa iránti kereslet,

kiemelkedő jelentőségű a vadhúsban lehetségesen megtalálható maradékanyagok minőségi és mennyiségi meghatározása. Ilyenek pl. a környezetben felhalmozódott policiklikus aromás szénhidrogének (PAH), amelyek indukálják a CYP1A1 és CYP1A2 mikroszómális enzimek aktivitását (52). Magyar kutatócsoport vizsgálta a vaddisznó méregtelenítő funkciójának jellemzőit, feltérképezve a faj máj- és béleredetű CYP enzimrendszerét (26). Vizsgálataik során a kapott CYP-enzimaktivitásokat házisertések citokrómaktivitásával összehasonlítva értékelték ki. Az elvégzett vizsgálatok alapján vaddisznókban szignifikánsan nagyobb hepatikus CYP1A2 és CYP3A4-enzimaktivitást tapasztaltak és CYP1A2 enzim vizsgálatokor ivari dimorfizmust is megfigyeltek. Kísérleti munkájukban nagyobb CYP3A4-aktivitást figyeltek meg kocákban fiatal süldőkhöz viszonyítva és CYP2C9 esetében szignifikánsan kisebbet házi sertéssel összehasonlítva. Egyes növényi flavonoidok, mint az apigenin és kvercetin vaddisznóban a CYP2C9 enzimre gátló hatásúak, ezért kisebb aktivitás mérhető, mint házi sertésekben (48). Mindemellett CYP1A2 enzim esetében egyfajta szezonális eloszlást is meg lehetett figyelni vaddisznókban (26). VELÍK és mtsai vizsgálták vaddisznóban, házi sertéssel összevetve, az albendazol farmakokinetikáját, amely esetben a CYP1A1/2 tekintetében nem találtak lényegi különbséget a két faj között (58). Azonban jelenleg nem áll rendelkezésre olyan átfogó szakmai ismeretanyag, hogy mely CYP izoenzimek milyen mértékben járulnak hozzá parazitaellenes szerek, többek között féregellenes hatóanyagok metabolizmusához társállatokban és haszonállatokban (sertésekben), így ezek részletes, összefoglaló jellegű bemutatásához további farmakokinetikai kutatások szükségesek.

A CYP3A család tekintetében a sertés és a minisertés megbízható modellállat lehet humán gyógyszerfejlesztési kutatásokban

A fajok közötti CYP enzim ortológjának ismerete lehetővé teszi a humán gyógyszer-biotranszformációs folyamatok állatkísérletes vizsgálatát

Kísérleti adatok szerint a CYP3A család tekintetében a sertés és a minisertés megbízható modellállat lehet humán gyógyszerfejlesztési kutatások során az egyes sertésfajták eltérő CYP izoenzimprofiljának figyelembevételével, viszont egyéb CYP-specifikus enzimcsalád vizsgálata során más állatfaj előnyben részesítendő (2).

Összességében elmondható, hogy mind a farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok, mind a klinikum szempontjából is nagy jelentőségű egy adott (állat) faj CYP enzimprofiljának ismerete. A fajok közötti CYP enzim ortológjának ismerete (mint pl. az ember CYP2D6 – kutya CYP2D15, vagy az ember-sertés CYP3A ortológjával) megkönnyítheti a humán gyógyszer-biotranszformációs folyamatok feltérképezését kísérleti állatmodellek alkalmazásával. Nemcsak fajbeli, de fajta-beli, ivari és egyedi különbségek is befolyásolhatják egy-egy terápiás vagy kísérleti eljárás kimenetelét. Mind humán-, mind állatorvosi vonalon a jövőben várható az egyed anyagcsere-jellemzőire szabott egyéni gyógyszeres kezelése bevezetése, amellyel jelentősen javítható a gyógyszerinterakciók miatt jelentkező csökkent terápiás hatás és kivédhető a gyógyszer toxicitás kialakulása.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatási témát a 115685 és a 124522 számú OTKA pályázat támogatta és a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj kereteiben készült. Az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-20-5 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

IRODALOM

1. ACHOUR, B. – BARBER, J. – ROSTAMI-HODJEGAN A.: Cytochrome P450 Pig liver pie: determination of individual cytochrome P450 isoform contents in microsomes from two pig livers using liquid chromatography in conjunction with mass spectrometry. *Drug. Metab. Dispos.*, 2011. 39. 2130–2134.
2. ANZENBACHER, P. – ANZERBACHEROVÁ, E. et al.: Pig and minipig cytochromes P450. *Drug. Metab. Dispos.*, 2002. 30. 100–102.
3. BARATTA, M. T. – ZAYA, M. J. et al.: Canine CYP2B11 metabolizes and is inhibited by anesthetic agents often co-administered in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2010. 33. 50–55.
4. BIAN, Y. – YAO, Q. et al.: Expression of bama minipig and human CYP3A enzymes: comparison of the catalytic characteristics with each other and their liver microsomes. *Drug. Metab. Dispos.*, 2015. 43. 1336–1340.
5. CHEN, J. T. – CHEN, R. M.: Mechanisms of ketamine-involved regulation of cytochrome P450 gene expression. *Exp. Opin. Drug. Metab. Toxicol.*, 2010. 6. 273–281.
6. COURT, M. H. – DUAN, S. X. et al.: Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology*, 2001. 94. 110–119.
7. COURT, M. H. – HAY-KRAUS, B. L. et al.: Propofol hydroxylation by dog liver microsomes: assay development and dog breed differences. *Drug Metab. Dispos.*, 1999. 27. 1293–1299.
8. COURT, M. H.: Anesthesia of the sighthound. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, 1999. 14. 38–43.
9. COURT, M. H.: Canine cytochrome P450 (CYP) pharmacogenetics. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, 2013. 43. 1027–1038.
10. DEAN, L.: Diazepam Therapy and CYP2C19 Genotype. In: PRATT, V. M. – MCLEOD, H. L. (szerk.): *Medical Genetics Summaries*. Bethesda, USA. 2012.
11. DONATO, M. T. – CASTELL, J. V. – GOMEZ-LECHON, M. J.: Characterization of drug metabolizing activities in pig hepatocytes for use in bioartificial liver devices: comparison with other hepatic cellular models. *J. Hepatol.*, 1999. 31. 542–549.
12. FINK-GREMMELS, J.: Implications of hepatic cytochrome P450-related biotransformation processes in veterinary sciences. *Eur. J. Pharmacol.*, 2008. 585. 502–509.
13. FRIEDMAN, M. A. – WOODCOCK, J. et al.: The safety of newly approved medicines: do recent market removals mean there is a problem? *JAMA*, 1999. 281. 1728–1734.
14. GAGLIARDI, R. – LLAMBÍ, S. – ARRUGA, M. V.: SNP genetic polymorphisms of *MDR-1*, *CYP1A2* and *CYPB11* genes in four canine breeds upon toxicological evaluation. *J. Vet. Sci.*, 2015. 16. 273–280.
15. GIBSON, G. G. – SKETT P.: *Introduction to Drug Metabolism (3rd edition)*. Nelson Thornes Ltd. Hampshire, UK, 2001.
16. GUENGERICH, F. P.: Human cytochrome P 450 enzymes. In: ORTIZ DE MONTENALLO, P. R. (szerk.): *Cytochrome P 450- structure, mechanism, and biochemistry (3rd edition)*. Kluwer Academic/Plenum Publishers. New York, 2005. 377–530.
17. HANCOX, J. C. – HASNAIN, M. et al.: Erythromycin, QTc interval prolongation, and torsade de pointes: Case reports, major risk factors and illness severity. *Ther. Adv. Infect. Dis.*, 2014. 2. 47–59.
18. HAY KRAUS, B. L. – GREENBLATT, D. J. et al.: Evidence for propofol hydroxylation by cytochrome P4502B11 in canine liver microsomes: breed and gender differences. *Xenobiotica*, 2000. 30. 575–588.
19. INGELMAN-SUNDBERG, M. – OSCARSON, M. – MCLELLAN, A. M.: Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1999. 20. 342–349.
20. INGELMAN-SUNDBERG, M.: Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, 2004. 369. 89–104.
21. INGER, J. – INGELMAN-SUNDBERG, M.: Genetic polymorphism and toxicology- with emphasis on cytochrome P450. *Toxicol. Sci.*, 2011.120. 1–13.
22. JAYYOSI, Z. – MUC, M. et al.: Catalytic and immunochemical characterization of cytochrome P450 isozyme induction in dog liver. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1996. 31. 95–102.
23. JOHANSSON, I. – LUNDQVIST, E. et al.: Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 1993. 90. 11825–11829.
24. KOJIMA, M. – SEKIMOTO, M. – DEGAWA, M.: A novel gender-related difference in the constitutive expression of hepatic cytochrome P4501A subfamily enzymes in Meishan pigs. *Biochem. Pharmacol.*, 2008. 75. 1076–1082.
25. KONGARA, K.: Pharmacogenetics of opioid analgesics in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2018. 41. 195–204.
26. KURUCZ, Á. – ORBÁN, K. – MACKEI, M. – FÉBEL, H. – NEOGRÁDY, Zs. – MÁTIS, G.: Investigations on hepatic and intestinal drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes in wild boar compared to domestic swine. *Eur. J. Wildl. Res.*, 2020. 66. 8.
27. LANGSCH, A. – BADER, A.: Longterm stability of phase I and phase II enzymes of porcine liver cells in flat membrane bioreactors. *Biotechnol. Bioeng.*, 2001. 76. 15–25.
28. LASSER, K. E. – ALLEN, P. D. et al.: Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA*, 2002. 287. 2215–2220.
29. MANDSAGER, R. E. – CLARKE, C. R. et al.: Effects of chloramphenicol on infusion pharmacokinetics of propofol in greyhounds. *Am. J. Vet. Res.*, 1995. 56. 95–99.
30. MARTIGNONI, M. – GROOTHUIS, G. M. – DE KANTER, R.: Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 2006. 2. 875–894.
31. MARTINEZ, S. E. – ANDRESEN, M. C. et al.: Pharmacogenomics of poor drug metabolism in Greyhounds: Cytochrome P450 (CYP) 2B11 genetic variation, breed distribution, and functional characterization. *Sci Rep.*, 2020. 10.
32. McDONNELL, A. M. – DANG, C. H.: Basic review of the cytochrome P450 system. *J. Adv. Pract. Oncol.*, 2013. 4. 263–268.
33. MILLS, B. M. – ZAYA M. J. et al.: Current cytochrome P450 phenotyping methods applied to metabolic drug-drug interaction prediction in dogs. *Drug. Metab. Dispos.*, 2010. 38. 396–404.
34. MISE, M. – HASHIZUME, T. – KOMURO, S.: Characterization of substrate specificity of dog CYP1A2 using CYP1A2-deficient and wild-type dog liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.*, 2008. 36. 1903–1908.
35. MISE, M. – YADERA, S. et al.: Polymorphic expression of CYP1A2 leading to interindividual variability in metabolism of a novel benzodiazepine receptor partial inverse agonist in dogs. *Drug. Metab. Dispos.*, 2004. 32. 240–245.

36. MOSHER, C. M. – COURT, M. H.: Comparative and veterinary pharmacogenomics. In: CUNNINGHAM, F. – ELLIOTT, J. – LEES, P. (szerk.): Comparative and Veterinary Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology. 199. Springer, Berlin, Heidelberg, 2010. 49–77.
37. MYERS, M. J. – FARRELL, D. E. et al.: Identification of multiple constitutive and inducible hepatic cytochrome P450 enzymes in market weight swine. *Drug Metab. Dispos.*, 2001. 29. 908–915.
38. NEBBIA, C. – DACASTO, M. et al.: Comparative expression of liver cytochrome P450-dependent monooxygenases in the horse and in other agricultural and laboratory species. *Vet. J.*, 2003. 165. 53–64.
39. NEFF, M. W. – ROBERTSON, K. R. et al.: Breed distribution and history of canine *mdr1-1Delta*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 2004. 101. 11725–11730.
40. NELSON, D. R. – ZELDIN, D. C. et al.: Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. *Pharmacogenetics*, 2004. 14. 1–18.
41. PARK, J. Y. – KIM, K. A. – KIM, S. L.: Chloramphenicol is a potent inhibitor of cytochrome P450 isoforms CYP2C19 and CYP3A4 in human liver microsomes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003. 47. 3464–3469.
42. RASMUSSEN, M. K. – ZAMARATSKAIA, G.: Regulation of porcine hepatic cytochrome P450 – Implication for boar taint. *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, 2014. 11. 106–112.
43. RASMUSSEN, M. K. – ZAMARATSKAIA, G. – EKSTRAND, B.: Gender-related differences in cytochrome P450 in porcine liver – Implication for activity, expression and inhibition by testicular steroids. *Reprod. Domest. Anim.*, 2010. 46. 616–623.
44. RAY, W. – MURRAY, K. et al.: Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N. Eng. J. Med.*, 2004. 351. 1089–1096.
45. ROUSSEL, F. – DUIGNAN, D. B. et al.: Expression and characterization of canine cytochrome P450 2D15. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1998. 357. 27–36.
46. SCHELSTRAETE, W. – CLERCK, L. D. et al.: Characterization of porcine hepatic and intestinal drug metabolizing CYP450: comparison with human orthologues from a quantitative, activity and selectivity perspective. *Sci. Rep.*, 2019. 9. 9233.
47. SCHELSTRAETE, W. – DEVREESE, M. – CROUBELS S.: Comparative toxicokinetics of Fusarium mycotoxins in pigs and humans. *Food. Chem. Toxicol.*, 2020. 137:111140.
48. SI, D. – WANG, Y. et al.: Mechanism of CYP2C9 inhibition by flavones and flavonols. *Drug Metab. Dispos.*, 2009. 37. 629–634.
49. SIM, S. C. – INGELMAN-SUNDBERG, M.: The human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Hum. Genomics*, 2010. 4. 278–281.
50. SKAANILD, M. T. – FRIIS, C.: Characterization of the P450 system in Gottingen minipigs. *Pharmacol. Toxicol.*, 1997. 80. 28–33.
51. SKAANILD, M. T. – FRIIS, C.: Porcine CYP2A polymorphisms and activity. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2005. 97. 115–121.
52. SKUPINSKA, K. – MISIEWICZ-KRZEMINSKA, I. et al.: Sulforaphane and its analogues inhibit CYP1A1 and CYP1A2 activity induced by benzo[a]pyrene. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 2009. 23. 18–28.
53. SYCHEV, D. A. – ASHRAF, G. M.: The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction *in vivo*. *Drugs Des. Devel. Ther.*, 2018. 12. 1147–1156.
54. TATEISHI, T. – KRIVORUK, Y. et al.: Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. *Anesth. Analg.*, 1996. 82. 167–172.
55. TENMIZU, D. – ENDO, Y. et al.: Identification of the novel canine CYP1A2 1117 C > T SNP causing protein deletion. *Xenobiotica*, 2004. 34. 835–846.
56. TSCHIDA, S. – GUAY, D. et al.: QTc-interval prolongation associated with slow intravenous erythromycin lactobionate infusions in critically ill patients: a prospective evaluation and review of the literature. *Pharmacotherapy*, 1996. 16. 663–674.
57. VAN BEUSEKOM, C. D. – SCHIPPER, L. – FINK-GREMMEIS, J.: Cytochrome P450-mediated hepatic metabolism of new fluorescent substrates in cats and dogs *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 2010. 33. 519–527.
58. VELÍK, J. – BALIHAROVÁ, V. et al.: Liver microsomal biotransformation of alendazole in deer, cattle, sheep and pig and some related wild breeds. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 2005. 28. 377–384.
59. WEN, J. – MU, P. – DENG, Y.: Mycotoxins: cytotoxicity and biotransformation in animal cells. *Toxicol. Res. (Camb)*, 2016. 5. 377–387.
60. WHITEROCK, V. J. – MORGAN, D. G. et al.: Phenacetin pharmacokinetics in CYP1A2-deficient beagle dogs. *Drug. Metab. Dispos.*, 2012. 40. 228–231.
61. YAO, M. – DAI, M. et al.: Comparison of the substrate kinetics of pig CYP3A29 with pig liver microsomes and human CYP3A4. *Biosci. Rep.*, 2011. 31. 211–220.
62. ZANGER, U. M. – SCHWAB, M.: Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol. Ther.*, 2013. 138. 103–141.
63. ZORAN, D. L. – RIEDESEL, D. H. – DYER, D. C.: Pharmacokinetics of propofol in mixed-breed dogs and greyhounds. *Am. J. Vet. Res.*, 1993. 54. 755–760.
64. ZUBER, R. – ANZENBACHEROVÁ, E. – ANZENBACHER, P.: Cytochromes P450 and experimental models of drug metabolism. *J. Cell. Mol. Med.*, 2002. 6. 189–198.

Közlésre érkező: 2020. júli. 3.

**The course of
neuroinflammation and its
therapeutic aspects**
Literature review

Á. Kerek^{1*}
Z. Bárány²
Á. Sterczler³
G. Jócsák²

1. ÁTE, Gyógyszertani
és Méregtani Tanszék,
H-1078 Budapest, István utca 2.

*e-mail: kerek.adam@univet.hu

2. ÁTE, Élettani és Biokémiai Tanszék,
Élettani Osztály, Budapest

3. ÁTE, Belgyógyászati Tanszék és
Klinika, Budapest

A neuroinflammáció kórfolyamata és egyes terápiás vonatkozásai

Irodalmi összefoglaló

Kerek Ádám^{1*}, Bárány Zoltán², Sterczler Ágnes³, Jócsák Gergely²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők irodalmi összefoglalójukban bemutatják a neuroinflammáció egyes betegségek kórfejlődésében betöltött szerepét. A neuroinflammáció a központi idegrendszerben zajló gyulladáshoz vezető válasz, amely számos betegség patogenezisében szerepet játszik. A (kór)folyamat kialakításáért elsősorban a microgliasejtek és az astrocyták felelősek különféle citokinek termelése révén. A közelmúltban fény derült arra, hogy mind a neuroinflammáció, mind pedig a glutamináz enzim aktivitása befolyásolható egyes foszfodiészteráz-gátlók által, ezáltal nyitva teret ezek alkalmazására, neuroinflammációval is összefüggésbe hozható kórképek kezelése során.

SUMMARY

In the present literature review, the authors discuss the mechanisms of neuroinflammation in pathogenesis of certain diseases. Neuroinflammation is an inflammatory response in the central nervous system, playing a role in the pathogenesis of many diseases. Microglia and astroglia are primarily responsible for the development of the process (or disease) through the production of various cytokines. The medical significance and research of them are in the centre of recent scientific research in the topic. This topic is well researched in human medicine, but from a veterinary point of view we have significantly less knowledge of the underlying processes of this disease. Inflammation causes the migration of immune cells, leading to oedema and tissue damage, eventually leading to cell death. The glutaminase enzyme plays an indirect but important role during this process. It has been found recently, that the activity of both neuroinflammation and glutaminase enzymes can be influenced by certain phosphodiesterase (PDE) inhibitors, thus opening the door to the use of PDE inhibitors in the treatment of neuroinflammatory disorders. The authors also point out that the primary role of neuroinflammation in human medicine is unquestionable as it is associated with psychiatric illnesses such as schizophrenia or behavioural disorders associated with social withdrawal (depression). Pathological processes associated with certain immunological diseases, such as obesity, diabetes, cancer, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis, are all connected with the resulting bipolar disorder, depression and inflammation in the central nervous system. Generally, it can be stated that neuroinflammation manifested due to congenital and autoimmune disorders is one of the clear causes of these disorders.

A neuroinflammáció a központi idegrendszer (central nervous system, CNS) gyulladásos folyamata, magát a gyulladást citokinek, reaktív oxigén- és nitrogénvegyületek (reactive oxygen species, ROS; reactive nitrogen species, RNS), valamint másodlagos hírvívő molekulák váltják ki (17). A folyamat elsődleges szerepe az agy- és a gerincvelő kóros folyamatoktól való védelme, ami egyébként önkontroll alatt áll és rendeződik. Azonban, ha a kóros behatás folyamatos, akkor idült gyulladás alakul ki, a gliasejtek tartósan aktiválódnak, a gyulladásos mediátorok felszabadulása folyamatossá válik, a vér-agy gát sérül és a perifériáról immunsejtek vándorolnak a központi idegrendszerbe (54). Az utóbbi évek kutatásai rávilágítottak arra, hogy a tartós idegrendszeri gyulladás számos neurodegeneratív betegség és bipoláris zavar kialakulásához hozzájárul: skizofrénia, depresszió; egyes immunológiai betegségekkel járó kóros folyamatok, mint az elhízás, a cukorbetegség, a daganatos betegségek, a reumás ízületi gyulladások, valamint a sclerosis multiplex (12, 79).

A gliasejtek körülveszik, rögzítik, táplálják az idegsejteket, részt vesznek ingerület továbbításában is

A gyulladásos mediátorokat az astrocyták a microgliasejtek, az endothelsejtek és a perifériáról származó immunsejtek termelik

A gliasejtek az idegrendszer felépítésében részt vevő sejtek, amelyek az idegsejteket veszik körül, elsődleges feladatuk az idegsejtek rögzítése, táplálása és az ingerület továbbítása. A CNS teljes sejtpopulációjának kb. 70%-át teszik ki. Több típusuk van, ezek közül az astrocyták és a microgliasejtek szerepét kell kiemelni. Az astrocyták neuroinflammációs folyamatban betöltött szerepe felértékelődött, a legújabb kutatások szerint aktiválódásuk révén eltávolítják a sejtis törmelék, kijavítják a vér-agy gát sérüléseit, körülzárják az elhalt területeket. A microgliasejt az agyszövet specifikus immunsejtje, amely kóros ingerekre gyulladásos reakciót indít a károsító anyagok eltávolítása és a homeosztázis visszaállítása céljából (54).

A gyulladásos folyamat kialakulásához szükséges mediátorokat a CNS gliasejtjei közül a microgliasejtek és astrocyták, valamint endothelsejtek és a perifériáról származó immunsejtek termelik. A felszabadult mediátorok ödemát, szöveti károsodást és működési zavart, végül közvetett úton sejthalált okoznak (17). Az említett sejtelettani folyamatokat toxikus vegyületek, fehérjeaggregátumok, idegsérülések vagy fertőzések is kiválthatják. Kulcsfontosságú szerepet játszik ebben még az agy energiaháztartásának, úgy, mint a glikolízis, a laktátmetabolizmus, a citromsavciklus, az oxidatív foszforiláció és az agyi ATP-szintnek a változása (61, 67). A folyamatban elsődlegesen a glutamáterg neurotransmisszió (41), de emellett a gamma-amino-vajsav-A (GABA-erg) rendszer (67), valamint a dopaminerg és szerotoninerg neurotransmisszió patológiás alakulása is közrejátszik (15).

A GLUTAMIN/GLUTAMINÁZ SZEREPE A NEUROINFLAMMÁCIÓBAN

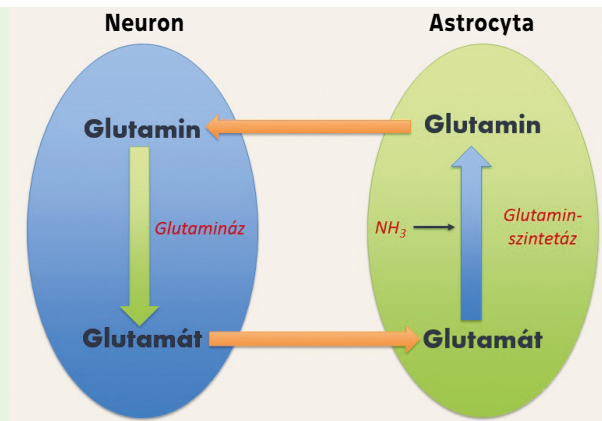
Az ammónia metabolizációja a CNS-ben az astrocyták és neuronok között zajlik. Az astrocyták glutamátból ammónia felvételével a glutamin-szintetáz enzim segítségével glutamint képeznek, majd ez az extracelluláris térbe kerül. A neuronok felveszik a glutamint és glutamináz enzim segítségével lebontják azt glutamáttá és ammóniává. Élettani körülmények között ez a körfolyamat egyensúlyban van (64). A glutamát-glutamin átalakulás folyamatát az astrocyták és neuronok között az 1. ábra szemlélteti.

Kutatások során megállapították, hogy a metionin-szulfoximin (MSO), ami egy glutaminszintetáz-inhibitor, megvédi az ereket a heveny ammóniamérgeztől, tehát a glutamin kulcsfontosságú szerepe a hepatikus encephalopathiában (HE) már 1964-ben felmerült (80).

A vizsgálatok során olyan mitokondriumokat izoláltak, amelyek glutamin okozta Ca^{2+} -függő mitokondriális permeabilitás tranzíció (duzzadáson) (mitochondrial permeability transition, mPT) mentek keresztül, valamint érzékenyek voltak ciklosporin-A-ra, ami viszont az mPT-t gátolja. Megállapították,

A neuroinflammáció a központi idegrendszer gyulladásos folyamata

Idült formája számos neurodegeneratív betegség és bipoláris zavar kialakulásához vezethet



1. ÁBRA. A glutamát-glutamin átalakulás ciklusa

A glutamin-szintetáz enzim segítségével glutamin képződik az astrocyták citoszoljában az extracelluláris térből felvett glutamát és a vér-agy gáton keresztül bejutott és felvett ammónia felhasználásával. Az így keletkezett glutamin leadásra kerül az extracelluláris térbe, majd a neuronok felveszik azt. A neuron citoszoljában a glutamin glutamináz enzim segítségével visszaalakul glutamáttá, amely visszakerül az astrocytákba újrafelhasználásra

FIGURE 1. The cycle of glutamate-glutamine conversion

Glutamate is extracted from the extracellular space by the astroglia. In the cytosol, the glutamine synthetase enzyme generates glutamine from glutamate and ammonia (taken up through the blood brain barrier). The synthesized glutamine is released into the extracellular space and then taken up by neurons. In the cytosol of the neuron, the glutaminase enzyme converts glutamine into glutamate, which is taken up by the astroglia for reuse

hogy a glutamin önmagában mPT-t indukál, a mitokondriumon belül hidrolizálódik, amely során magas ammóniaszintet mértek, ez oxidatív stresszt vált ki, ami mitokondriális diszfunkciót eredményez. Ez a folyamat vezet az mPT kialakulásához és az astrocyták duzzadásához (90).

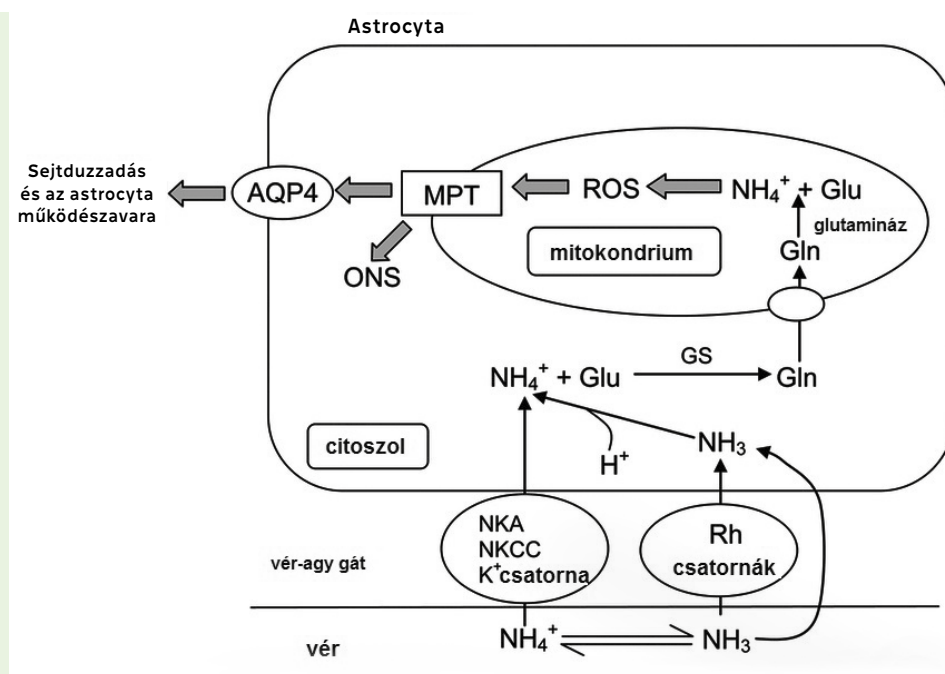
A glutamát-glutamin (Glu/Gln) ciklus és ehhez kapcsolódóan a glutamáterg neurotranszmisszió megváltozása összefüggésben áll az oxidatív stresszel. A nikotinamid-adenin-dinukleotid-oxidáz (NADPH-oxidáz) és a nitrogén-monoxid-szintáz (NO-szintáz) enzimek működése során ROS és RNS keletkeznek, amelyek az astrocyták duzzadását okozva tovább súlyosbítják az oxidatív stressz folyamatát (40). A folyamatok összetettségét mutatja, hogy megfordítva is összefüggenek, azaz az astrocyták és az endothelsejtek duzzadása ugyanúgy hozzájárulnak az oxidatív stressz létrejöttéhez. Mindkét irányú folyamatban szerepe van a bakteriális lipopoliszacharidnak (LPS) és a citokineknek is, mivel ezek megnövelik az agyban található endothelsejteken levő toll-like 4-es receptor (TLR4) fehérje expresszióját, ami hozzájárul az agyödéma kialakulásához (33).

Az utóbbi évek kutatásai alapján a glutaminnak, mint aminosavnak egyre inkább káros, a HE kialakulását indukáló hatást tulajdonítanak. A glutamin az astrocyták mitokondriumába szállítódik, majd ott hidrolizálódik, ami emelkedett ammóniaszintet eredményez. A hyperammonaemia hatására a sejtek megduzzadnak, amely oxidatív és nitrozatív stresszt vált ki, ennek következtében sérül a mitokondriumok permeabilitása (megnyílnak a tranzíciós pórusok), azaz mPT következik be, emelkedik a laktát szintje, csökken az ATP-termelés és megnövekedik a glutamát és glutamin extracelluláris koncentrációja. E folyamatban a glutaminnak, egyfajta „trójai faló” szerep tulajdonítható, hiszen a glutamin az ammónia közvetítőjeként „funkcionál”, így bejut a mitokondriumba és ott a foszfát indukált glutamináz

A glutamát-glutamin anyagcsere felborulása neuroinflammációt okozhat az ammónia agyi felhalmozódása révén

(PAG) enzim hatására glutamáttá és ammóniává bomlik. Az ammónia elsődleges célpontjai közé tartozik a citrát kör és a malát-aszpartát inga, amely a transzport-folyamatokkal együtt eleve sérültek, hiszen a hyperammonaemia hatására csökken az α -ketoglutarát koncentrációja, ez az egész folyamat energiahiányhoz vezet (63). Az ammónia indukálta astrocyta-duzzadás lépéseit a 2. ábra foglalja össze.

Az extracelluláris hólyagocskák, másnéven vezikulák (EVs) egy, az utóbbi évtizedekben leírt módja a sejtek közötti kommunikációnak (65) és többek között szerepet játszanak a neuroinflammáció folyamatában különféle citokinek sejtek közötti szállítása révén (8). Traumás agysérülésben a mikrogliaiból felszabaduló EV-k a proinflammatorikus citokintartalmuk által további mikrogliaikat aktiválhatnak, amely a neuroinflammáció progressziójához vezethet (39), továbbá Parkinson-kórban a neurodegeneráció hátterében is szerepe van a mikroglia által termelt EV-knek (13). Habár az EV-k neuroinflammációs felszabadulásának pontos mechanizmusa nem teljesen tisztázott, de a legújabb eredmények szerint a glutamináz aktivitása szükséges az említett folyamathoz, azok végbemeneteléhez (79, 82).



2. ÁBRA. Az ammónia indukálta astrocyta duzzadás sematikus vázlata

Az ammónia átlépése a vér-agy gáton transzportfehérjék segítségével vagy anélkül történik (NKA, Na^+/K^+ -ATP-áz, NKCC, $\text{Na}^+ : 2\text{Cl}^-$ kotranszporter, Rh-csatornák, Rhesus-glikoprotein csatornák). A glutamin-szintetáz (GS) a citoszolban a glutamint glutamáttá alakítja, majd a glutamin lebontása mitokondriális glutamináz enzim segítségével a mitokondriális mátrixban történik. Reaktív oxigén gyökök (ROS) keletkeznek, ezáltal fokozódik a mitokondriális permeabilitás (MPT), végül a kialakult oxidatív és nitratív stressz (ONS) az aquaporin csatornák (AQP4) aktiválódásához vezet, a víz beáramlik és az astrocyták duzzadása működészavarhoz vezet

FIGURE 2. Schematic figure of ammonia-induced astroglial swelling

Ammonia crosses the blood-brain barrier with or without transport proteins (NKA, $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPase}$, NKCC, $\text{Na}^+ : 2\text{Cl}^-$ cotransporter, Rh channels, Rhesus glycoprotein channels). Glutamine synthetase (GS) converts glutamine into glutamate in the cytosol and is then degraded by the mitochondrial glutaminase enzyme in the mitochondrial matrix. Reactive oxygen species (ROS) are formed, thereby increasing mitochondrial permeability (MPT), eventually resulting in oxidative and nitrate stress (ONS) activation of aquaporin channels (AQP4), water inflow and the swelling of astroglia leads to malfunction

EGYES BETEGSÉGEK ÉS A NEUROINFLAMMÁCIÓ KAPCSOLATA

A citokinek szekretált jelátviteli vegyületek, amelyek között találhatóak gyulladáskeltő és gyulladásgátló hatásúak is. A kemokinek kemotaktikus citokinek, amelyek fő szerepe a fehérvérsejtek vándorlásában, toborzásában és aktiválásában van, amelyeket főleg a microgliasejtek és az astrocyták termelnek. A gyulladást kiváltó inger tartós fennmaradása esetén, ezen anyagok túltermelődnék, a homeosztatisz folyamatok egyensúlya felborul, a faktorok felszabadulása folyamatos lesz, ami idővel neuroinflammációhoz vezet (5).

Hagyományos felosztás alapján beszélhetünk gyulladást elősegítő (proinflammatorikus) és gyulladásgátló (antiinflammatorikus) citokinekről. Az előbbiek közé tartozik pl. az interleukin-1 (IL-1), az IL-2, az IL-6, az IL-12, a tumor nekrosis faktor alfa (TNF α) és az interferon gamma (IFN- γ) is (17, 72). Az utóbbiak közé tartozik pl. az IL-4, az IL-5, az IL-10 és az inzulinszerű növekedési faktor 1 (IGF-1) is (72). Ezekon kívül még számos citokin, azon belül kemokin és egyéb, összességében több mint 30 neuroinflammációs faktor játszik szerepet a folyamat kialakulásában, amelyek szerepe részben, vagy egészben tisztázott (5).

Az IL-1 jelátvitel kulcsfontosságú a microgliasejtek esetén, mint progenitor jel (17). A leginkább kutatott gyulladáskeltő citokin az IL-1 β , amelynek a túlzott felszabadulása károsítja a neuronokat, aktiválja a mitogén-aktivált protein-kináz (p38), ami fokozza a GABA-A-receptorok sejtmembránon történő expresszióját, gátolva ezzel a tanulási mechanizmusokat (29).

A NEUROPSZICHIÁTRIAI ÉS AUTOIMMUN BETEGSÉGEK NEUROINFLAMMÁCIÓVAL VALÓ ÖSSZEFÜGGÉSE

A neuroinflammációval összefüggő betegségek egyik nagy csoportját képezik a neuropszichiátriai betegségek, ezek közül kiemelhető a Parkinson-kór, az Alzheimer-kór, a skizofrénia vagy a társadalmi szeparációhoz társuló betegségviselkedések, úgy, mint a depresszió. A szisztémás autoimmun betegségek kapcsolata a neuropszichiátriai betegségekkel jól ismert, azonban a neuroinflammációval való kapcsolatuk sokszor alulértékelt. Ilyen betegség pl. a szisztémás lupus erythematosus. Mára már bizonyossá vált, hogy a perifériás immunmodulátorok neuropszichiátriai tüneteket váltanak ki, mind a kísérletes állati és emberi modellekben. E jelenségre nyújt bizonyítékot, hogy egészséges egerekbe fecskendezett gyulladáskeltő IL-1 β és TNF α citokinek, neuropszichiátriai tüneteket indukálnak (48). A továbbiakban áttekintjük a legfontosabb kórképek összefüggését a neuroinflammációs folyamatokkal.

A Parkinson-kór napjaink második leggyakrabban előforduló, progresszív dopaminerg neurodegeneráción alapuló neurodegeneratív kórképe, amelynek ugyan legszembetűnőbb kórtani elváltozása az alfa-szinuklein aggregátumokhoz és azok foszforilációjához köthetőek (84), de számos egyéb kórfolyamat említhető még, úgymint az oxidatív stressz (16), vér-agy gát permeabilitásának fokozódása (25, 51), vagy épp a neuroinflammáció (53, 79). A neuroinflammáció a Parkinson-kór többféle patkánymodelljében is leírt kórfolyamat, amelynek során egyes proinflammatorikus citokinek mRNS-expressziójának növekedése (68), immunglobulin (Ig)G érpályából kilépése a vér-agy gáton keresztül (51), továbbá astrocyta (50), valamint microglia-aktiválódás és az agyvelő T-sejtek általi infiltrációja (56) is megfigyelhető. A proinflammatorikus citokinek közül az IL-1 β , az IL-6, a TNF α és a transzformáló növekedési faktor béta (TGF β) azok, amelyeknek jelentős szerepe van a kórfolyamatban. A kutatások igazolták, hogy a perifériáról érkező különféle toxikus ágensek a vér-agy gáton való átjutásukat követően aktiválják a mikroglia-akat, amelyek fokozzák azok citokinelválasztását. Kulcsszerepe van a folyamatban az IL-1-nek, hiszen rajta keresztül aktiválódnak kaszkádszerűen a többi citokinek. A második fontos citokin az IL-6, ami képes átjutni a vér-agy gáton, de a microgliasejtek és az astrocyták

A neuroinflammáció a Parkinson-kór többféle patkánymodelljében is leírt kórfolyamat

is termelik. Fokozza a leukocytá-adhéziót, a ROS-vegyületek képződését, aktiválja a gliasejteket és indukálja az apoptózist és a cytolízist, valamint aktiválja a komplementrendszer is. A TNF α fokozza az ún. neurofilament könnyű lánc béta (NFK β) működését, ami a sejtmagban a gyulladásért felelős gének aktiválásáért felel. Továbbá aktiválja az indukálható nitrogén-oxid szintáz (iNOS) képződését, ami RNS-gyökök képződéséhez vezet, a NO- és a peroxinitril-képződés pedig oxidatív stresszhez vezet. A TGF β hozzájárul a cerebrovascularis amyloid-plakkok kialakulásához, valamint a microvasculáris degenerációhoz (1). A klinikai vonatkozásban megemlítendő, hogy a neuroinflammáció potenciális terápiás célpontként is szolgálhat, ugyanis egy immunosuppresszív hatóanyag, a tacrolimus (56), egy fitokannabinoid (50), valamint a cefalosporinok közé tartozó ceftriaxon (35) is képes volt csökkenteni a Parkinson-kórban detektálható neuroinflammációt.

Az Alzheimer-kór a demencia leggyakoribb oka, egyes adatok szerint világszerte több, mint 27 millió (18), míg más felmérések szerint több, mint 35 millió beteget tartanak nyilván (59). A kórkép során a legfőbb elváltozást az extracelluláris amyloid- β -plakkok, valamint az idegsejten belüli neurofibrilláris kötegek felhalmozódása jelenti. Számos bizonyíték látott napvilágot arra vonatkozóan, hogy a neuroinflammáció ugyancsak lényegi eleme az Alzheimer-kór kórfeljődésének. E kórfolyamat *in vivo* vizsgálatára a pozitron emissziós tomográfia (PET) az aktiválódott microgliasejtek által nagy mennyiségben expresszált 18 kDa-os transzlokátor fehérje kimutatása révén kiváló lehetőséget nyújt (38, 42). Alzheimer-kór során az astrocyták működése megváltozik, ami jellemzően az epilepszia és az encephalopathia kialakulásához is hozzájárul (34, 44). A proinflammatorikus citokinek közül itt is az IL-1 β , az IL-6, a TNF α és a TGF β azok, amelyeknek jelentős szerepét mutatták ki a kórfolyamatban. Bebizonyosodott pl., hogy Alzheimer-kór esetén a microglia-aktivitás és az IL-1-szekréció a hatszorosára növekszik az egészséges emberekhez képest. Az Alzheimer-kórra jellemző amyloid-plakk lerakódása és a fokozott microglia-aktiválódás között szintén bizonyítható összefüggést találtak, és ez utóbbi hozzájárul egy folyamatos, idült gyulladás kialakulásához, amelynek hatására többek között fokozódik a ROS- és NO-vegyületek termelése. A többi neuroinflammációs faktor hatásmechanizmusa megegyezik a Parkinson-kór esetén ismertetett folyamatokkal (1).

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) egy autoimmun eredetű betegség, neuropszichiátriai kórkép, amelynél az érintettek 25–75%-ánál jelentkezik a betegséggel összefüggő idegrendszeri tünet. A microangiopathiák és a vér-agy gát funkciójának sérülése révén ellenanyagok jutnak be az agyba. A proinflammatorikus citokinek közül a neuroinflammációs folyamatban az IL-6-nak van kulcsszerepe (2, 6, 48). Az IL-6-pozitív korrelációs kapcsolatot bizonyítja az SLE-vel, hogy szintjének az emelkedése a vér-agy gát integritásának sérülése nélkül is megfigyelhető, ezért a liquor (cerebrospinal fluid, CSF) IL-6 szintjének mérése a SLE diagnosztizálásának hatékony módszere lehet a fertőző meningoencephalitis és a cerebrovascularis betegségek kizárása mellett (58).

A skizofrénia és a depresszió esetén a proinflammatorikus faktorok közül az IL-2 és INF γ , az antiinflammatorikus faktorok közül az IL-4, az IL-5 és az IL-10 játszik szerepet a betegségek kialakulásában. Az előbbieket a celluláris immunválasz, az utóbbiakat a humorális immunválasz indukálása révén járulnak hozzá a betegség kórfeljődéséhez. A periférián aktivált, de a vér-agy gáton is átjutni képes T-lymphocyták termelik, a fent sorolt proinflammatorikus faktorokat, amelyek fokozzák a mikroglia glutamáttermelését, ez pedig neuroinflammációt indukál (3, 10, 48). Egy 30 éves kórházi felmérés pozitív korrelációt mutatott ki az autoimmun betegségek és a fertőzéseknek kórelőzményekben való megléte között, előbbi 29%-kal, utóbbi 60%-kal növelte a skizofrénia kialakulásának a kockázatát (7). A skizofrénia esetén a neuroinflammáció klinikai tüneteinek megjelenéséhez az is hozzájárult, hogy a betegek prefrontális kérgében a glutamin-szintetáz és a glutamin-dehidrogenáz enzimek aktivitása jelentős mértékben megnőtt (11).

A neuroinflammáció lényegi eleme az Alzheimer-kór kórfeljődésének is

Alzheimer-kór esetén a microglia-aktivitás és az IL-1-szekréció a hatszorosára növekszik az egészséges emberekhez képest

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) esetén a betegek 25–75%-ánál jelentkezik a betegséggel összefüggő idegrendszeri tünet

Skizofrénia és depresszió esetén is bizonyították a neuroinflammáció szerepét

AZ IDÜLT GYULLADÁSOS ÉS AZ IMMUNOLÓGIAI BETEGSÉGEK NEURO-INFLAMMÁCIÓVAL VALÓ ÖSSZEFÜGGÉSE

A neuroinflammációval összefüggő betegségek másik nagy csoportját az idült gyulladással és az immunológiai betegségekkel járó kóros folyamatok összessége képezi, mint az elhízás (46) és cukorbetegség (82), daganatos betegségek (47), reumás ízületi gyulladások (22), valamint a sclerosis multiplex (9). Ezek mind összefüggenek az így kialakuló bipoláris zavarok, depresszió és a központi idegrendszeri gyulladással járó folyamatokkal. Továbbá meg kell említeni még az influenzát (49), valamint a traumás agyi és gerincvelői sérüléseket (17).

Az elhízás és a cukorbetegség is összefügg a neuroinflammációval

Az elhízás és a cukorbetegség összefügg a neuroinflammációval. A megnövekedett visceralis zsír következtében emelkedett szabadzsírsavak mennyisége fokozza az M1 típusú macrophagok IL-1 β termelését. Ennek hatására a macrophagok M2-es típusa aktiválja a proinflammatorikus faktort termelő M1-es típusú macrophagokat a hasnyálmirigyben. Nő az inzulinszint a vérpályában, ami viszont a perifériás sejtek inzulinérzékenységét csökkenti. A folyamat során megnő a vér IL-1 β -, IL-6- és TNF α -mennyisége, ami következetesen a CNS microgliasejtjeinek az aktivitását fokozza és így kialakul a neuroinflammációs folyamat (82).

A reumás ízületi gyulladások esetén a fokozott szisztémás IL-6- és IFN β -termelés aktiválja a TNF α termelődését, ami neuroinflammációt idéz elő

A reumás ízületi gyulladások esetén bizonyítottá vált, hogy a fokozott szisztémás IL-6- és IFN β -termelés – bár közvetlenül nem mennek át a vér-agy-gáton – aktiválja a TNF α termelődését, ez pedig, mint proinflammatorikus faktor, az agyban neuroinflammációt idéz elő. A tartós fájdalom érzékenyíti a központi idegrendszert, ami összefügg a neuropszichiátriai tünetek megjelenésével. A kórkép kezelésében az aranytartalmú vegyületek alkalmazása bizonyítottan hatékony, ugyanis ezek visszaállítják az interleukin-egyensúlyt (22).

Az astrocyták aktiválódása fontos szerepet játszik az influenza okozta encephalopathiában is (49), hiszen az immunrendszer által indukált proinflammatorikus hatású IL-1 β , IL-6 termelődése mellett az agyban is fokozódik a TNF α termelődése és az így kialakuló neuroinflammáció felel az idegrendszeri tünetek megjelenéséért (30).

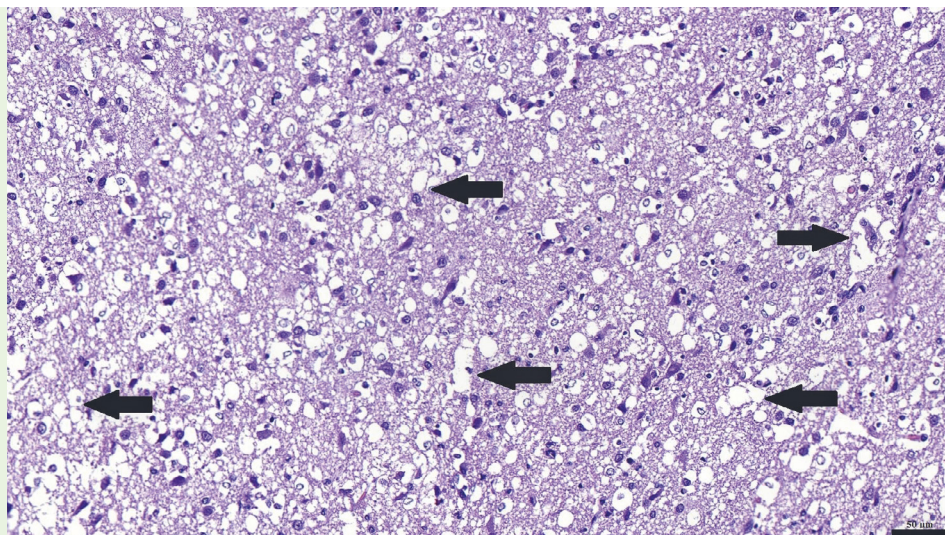
A folyamatot a központi idegrendszer traumás sérülése is kiválthatja

Neuroinflammáció a központi idegrendszer traumás agyi sérülése (*traumatic brain injury*, TBI) és/vagy gerincvelői sérülése (*spinal cord injury*, SCI) révén is kialakulhat (17). Traumás agyi vagy gerincvelői sérülések után bizonyítottan fokozódik a TNF α , az IL-6 és az IL-1 β termelődése, a TNF α emelkedő szintje agyödémához vezet, károsodik a vér-agy gát és megindul a leukocytá-toborzás (69).

ÁLLATORVOSI JELENTŐSÉGŰ NEUROINFLAMMÁCIÓS BETEGSÉGEK

Állatorvosi vonalon különösen fontos a HE és a neuroinflammáció összefüggése (32), az ezzel szoros összefüggésben álló veleszületett portoszisztémás sönt (24), valamint meg kell még említeni az epilepszia és a neuroinflammáció kapcsolatát is (37).

Állatorvosi vonatkozásban az egyik legjelentősebb neuroinflammációs betegség a HE. A betegségben kulcsszerepe van a megnövekedett ammóniakoncentrációnak. A máj méregtelenítő funkciójának kiesését követően, a felszaporodott toxikus anyagcseretermékek bejutnak az agy-gerincvelői folyadékba és felhalmozódnak az agyvelőben (66). A bakteriális transzlokáció során endotoxin (LPS) jut be a szisztémás keringésbe, amely szisztémás gyulladást képes indukálni, hozzájárulva a HE kialakulásához (4). A máján anyagforgalma idült májelégtelenségben szintén zavart szenved, hiszen csökken az epével való kiválasztása, megjelenik a CNS-ben, ami az astrocyták duzzadásával és oxidatív stressz kiváltásával jár, amely hozzájárul az agyödéma kialakulásához (3. ábra), ami a neuroinflammációs tünetek megjelenésével jár (62). A HE kialakulása különösen jelentős a veleszületett portoszisztémás söntben (congenital portosystemic shunt, CPSS) szenvedő kutyáknál. A végső neuroinflammációs folyamatot itt is a TNF α indukálja (31, 74).



3. ÁBRA. A kóros neuroinflammációs folyamat következtében kialakuló agyödéma kutyában. A fokozott glutaminlebontás következtében reaktív oxigén gyökök keletkeznek, ezáltal fokozódik a mitokondriális permeabilitás, végül a kialakult oxidatív és nitratív stressz az aquaporin csatornák aktiválódásához vezet, a víz beáramlik és az astrocyták duzzanata bekövetkezik. A kórszövettani képen jól látható a kialakult agyödéma (status cribrosus) a kéregállományban, a neuropilben nagyobb vakuolumok rajzolódnak ki (nyilakkal jelölve) (DR. SZILASI ANNA felvétele)
H.–E., 200×;

FIGURE 3. Cerebral edema resulting from an abnormal neuroinflammatory process in a dog. Increased glutamine degradation results in the formation of reactive oxygen species, thereby increasing mitochondrial permeability, and eventually oxidative and nitrative stress leading to the activation of aquaporin channels. These provoke a consequent water inflow and astroglial swelling. The histopathological picture shows the development of cerebral oedema (status cribrosus) in the cortex with haematoxylin-eosin staining at 200x magnification. Larger vacuoles appear in the neuropil (arrows) (Courtesy of DR. ANNA SZILASI)

Veleszületett portosztatémás sönt esetén is szerepet játszik a neuroinflammáció a hepaticus encephalopathia kialakulásában

Számos kísérlet bizonyítja a neuroinflammáció és az epilepszia összefüggését

A CPSS-sel és hyperammonaemiával diagnosztizált kutyák retrospektív vizsgálatában az egyidejű szisztémás gyulladás (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) fokozta a HE kialakulásának esélyét (74). Bármilyen szisztémás gyulladást kiváltó folyamat súlyosbíthatja a HE-t. A veleszületett portosztatémás söntös kutyákban magasabb a gyulladásra utaló C-reaktív protein (CRP) szintje a hepaticus encephalopathia súlyosabb tüneteit mutató egyedekben, mint a kevésbé súlyos esetekben (24). A CPSS-es kutyák portális és perifériás keringésében is nagyobb endotoxin-koncentrációk mérhetők, ami arra utal, hogy a gyomor-bélrendszer és a mikrobióta szerepe is jelentős a kórfeljlődésben. Ezt támasztja alá, hogy a sönt műtéti szűkítése csökkenti a keringő gyulladást markereket (75).

Számos kísérlet bizonyítja a neuroinflammáció és az epilepszia összefüggését, amely utóbbi a kutyák mintegy 0,6–0,75%-nál figyelhető meg. Az IL-1 β szintjének alakulását epilepsziás és agysérült kutyákban is megvizsgálták, és ezeknél az állatoknál az IL-1 β megnövekedett expressziójáról számolnak be a kutatók (37). Az epilepsziás betegeknél megfigyelhető az astrocyták proliferációja a hippocampus területén, a kóros glutamát-felszabadulás hozzájárul az epilepsziás rohamok megjelenéséhez (49).

AZ EGYES VEGYÜLETEK NEUROINFLAMMÁCIÓRA GYAKOROLT HATÁSA

**NSAID-ok
alkalmazásával
csökkenteni lehet
a neuroinflammációt
mértékét**

Ahogy a fentiekből is kiderült, a neuroinflammáció kialakulásában és lefolyásában központi szerepe van az astrocytáknak és microgliasejtek működésének, amely a glutamin/glutamát metabolizmusa, ill. a glutamináz enzim aktivitásának befolyásolása révén moderálható. A folyamat további mozgatói a citokinek, azon belül is a kemokinek. Tehát a terápiás kezelés tekintetben gyulladásgátlók és glutaminázgátlók használata jöhet szóba.

A nem-szteroid gyulladáscsökkentők (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) közül a szelektíven ható COX-2-inhibitorok (celecoxib, cimicoxib) alkalmazását javasolja az orvosi szakirodalom az unipoláris és bipoláris depresszió, valamint a skizofrénia kezelésére. Erre továbbá a minocycclin is alkalmas (48). Az NSAID-ok hosszútávú adása azonban májkárosító hatásuk miatt kontraindikált (70, 71). Az NSAID-ok közé tartozó ibuprofen hatékonyan csökkenti a microgliák aktiválódását, ezáltal a neuroinflammáció kezelésének hatékony gyógyszere, azonban hosszútávon károsítja a májat, ill. májbetegyeknél károsítja a veseműködést, portális hipertenziót okoz és megnöveli a gastrointestinalis vérzések esélyét (21).

A neuroinflammáció a korábban említett Parkinson-kórhoz hasonló módon, jelentős terápiás lehetőségeket rejt magában. Az antidepresszáns és egyúttal noradrenalin-visszavételt gátló robexitin hatóanyaggal sikeresen csökkenteni lehetett a Parkinson-kórban jelentkező neuroinflammációt, amelynek alapját az adja, hogy a noradrenalin gátló hatású az egyik gyulladáscsökkentő kemokin astrocytákból történő felszabadulására nézve (27). Emellett az amylin peptidhormon ugyancsak képes volt visszaszorítani az agyban zajló gyulladáscsökkentő folyamatokat, így ez a molekula is ígéretes terápiás lehetőségeket rejthet magában (78).

A metionin-szulfonim (MSO) nevű glutamin-szintetáz inhibitor képes gátolni a glutamátból történő glutaminszintézist (81). *In vitro* alkalmazása során azt találták, hogy jelentősen csökkenti az IL-6 és a TNF α szintjét azáltal, hogy a glutamin szintézisének gátlása révén jelentősen csökkenti a macrophagokból származó gyulladáscsökkentő mediátorok termelődését (57).

**Számos vegyület
képes befolyásolni a
neuroinflammációs
folyamatokat**

Számos tanulmány kimutatta, hogy egyes foszfodiészteráz- (PDE-) gátlók képesek csökkenteni a neuroinflammációt (29, 88, 89). A PDE-gátló hatású zaprinasttal kapcsolatban bebizonyosodott, hogy *in vitro* körülmények között képes a glutamináz gátlására (19). Emellett igazolták, hogy a zaprinast képes gátolni a hidrogén-peroxid által indukált sejtthalált is (14).

A 6-diazo-5-oxo-L-norleucin (DON) egy glutamin-antagonista, amelyre vonatkozóan *in vitro* kimutatták, hogy gátolja a lymphocyták proliferációját. Tehát, mint a glutamin metabolizmus antagonistája, modulálja az immunválaszt, amely révén alkalmas a vírusok indukálta neuroinflammáció elleni védekezésre (43). Más vizsgálatok a DON glutaminázgátló hatását is felfedték (55), valamint egy a közelmúltban megjelent tanulmány szerint a DON blokkolja az aktivált microgliákból történő glutamátkiáramlást (73).

A foszfodiészteráz-5-inhibitor hatású szildenafil csökkenti a neuroinflammációt és javítja a kognitív funkciókat mesterségesen létrehozott portosisztémás sőttenellátott patkányokban. Szildenafil hatására a cerebellumban az IL-1 β szintje csökkent, valamint a kísérletben részt vevő patkányok kognitív és térbeli orientációs képességei helyre álltak, amely alapján a sildenafil a neuroinflammáció kezelésének hatékony módja lehet (29).

Egy 2014-ben megjelent tanulmány szerint a brokkoli fogyasztása hatékonyan csökkenti a neuroinflammációs tüneteket. A brokkoliban található a glükorafanin hatóanyag, amely főzés során a növényi mirozináz enzim hatására szulforonná alakul. Egereken vizsgálták ennek a hatását, a szulforon növeli az antioxidáns enzimek mennyiségét, beleértve a NAD(P)H, a kinon oxidoreduktáz (NQ1)

és a hem-oxigenáz I (HMOX1) szintjét, ezáltal hatékonyan gátolja a proinflammatorikus citokineket (76).

A teofillin egy metilxantin-származék, amely csökkenti a piridoxal-50-foszfát szérumkoncentrációját, amely a glutamát-dekarboxiláz egyik kofaktora a GABA szintézisében (49). A teofillin nem-szelektív PDE-gátló, hatásáról ellentmondó adatok állnak rendelkezésre. Kimutatták, hogy a teofillin csökkenti az oxidatív stresszt (45, 77) és gátolhatja a ROS-felszabadulását (20). Kimutatták, hogy gátolja a stimulált véresejtenyészet, ill. granulocytá-szuszpenziók interferon- γ - (IFN- γ) és TNF- α -termelődését a microgliasejtekben, miközben az IL-1, IL-6 és interleukin-10 (IL-10) termelődése nem változik (85). Mások kimutatták, hogy fokozza az astrocyták LPS-indukálta NO termelését (49), ami szerepet játszik az oxidatív stressz kialakulásában. Ennek az az oka, hogy a szuperoxid és a NO reagál egymással és peroxinitrit aniont képez, ez protonálódik peroxinitro-savvá, ami a sejtmembrán peroxidációját indukálja (60). Ez ellentmond azzal a megállapítással, amely szerint a teofillin elnyomja az NO termelődését mind a microgliákban, mind az LPS-stimulálta astrocytákban (86). A teofillin indukálta neuroinflammáció ugyanakkor az ingerek vagy a vizsgált sejtek típusától is függhet. Az LPS-stimulálta perifériás vérben található interleukin-8 (IL-8) termelődését a teofillin nem befolyásolta, viszont az IL-1 β indukálta az IL-8 termelést (87). Egy másik vizsgálatban a TNF- α által termelt IL-8 szekréciót a légutak simaizomsejtjeinek primer tenyészetében a teofillin gátolta (52).

Kutatócsoportunk *in vitro* vizsgálta nagy tisztaságú astrocyta-sejtkultúrákon a teofillin közvetlen glutaminázgátló hatását. A teofillin nem csökkentette szignifikánsan a glutamátszintet az alkalmazott kísérletes körülmények között (36). Mivel a teofillin egy kis tömegű, lipiddoldékony molekula (28), a sejtekbe való penetrációjának elvi akadályja nincs. Emellett, több tanulmány is igazolta a teofillin görcskésztséget fokozó hatását (23, 26, 91), leírták továbbá a vér-agy gáton át történő bejutását (28), valamint az aktivált astrocytákra kifejtett hatását az NO termelésének fokozása kapcsán (49), így feltételezzük, hogy a teofillin képes bejutni az astrocytákba.

A rendelkezésre álló irodalmi adatokat összefoglalva megállapítható, hogy a neuroinflammáció heveny folyamata hasznos a szervezet védekezése és a homeosztázis fenntartása szempontjából. Másrészt, ha a folyamat idültté (ellenőrizetlenné) válik, az számos betegség hátterében meghúzódó probléma lehet és összefüggésbe hozható a kórfolyamatok lefolyásával. A folyamat mozgatói a citokinek, azon belül a kemokinek. Központi szerepe van az astrocytáknak és microgliasejteknek, amelyek a glutamin/glutamát metabolizmusa, ill. a glutamínáz enzim aktivitásának befolyásolása révén moderálhatók. Az egyes PDE-gátlók terápiás lehetősége ígéretesnek tűnik, de ezek további részletes *in vitro*, ill. *in vivo* kísérleteket igényelnek.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

„A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap (ESZA) társfinanszírozásával valósul meg (a támogatási szerződés száma: EFOP-3.6.2-16-2017-00008, címe: A neuroinflammáció vizsgálata a neurodegeneratív folyamatokban: a molekulától a betegágyig)”.
 764

Míg heveny formában
hasznos lehet,
idültté válásakor
számos kórkép
kialakulásáért felelős
a neuroinflammáció

IRODALOM

1. ALAM, Q. – ALAM, M. Z. et al.: Inflammatory Process in Alzheimers and Parkinsons Diseases: Central Role of Cytokines. *Curr. Pharm. Des.*, 2016. 22. 541–548.
2. ANDREEA, L. B. – RALUCA, E. S. et al.: Neuroinflammation in systemic lupus erythematosus – a review. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 2019. 60. 781–786.
3. ARICIOGLU, F. – OZKARTAL, C. S. et al.: Neuroinflammation in Schizophrenia: A Critical Review and The Future. *Klinik Pszofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2016. 26. 429–437.
4. BAJAJ, J. S. – RIDLON, J. M. et al.: Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2012. 302. G168–175.
5. BECHER, B. – SPATH, S. – GOVERMAN, J.: Cytokine networks in neuroinflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016. 17. 49–59.
6. BENDORIUS, M. – PO, C. et al.: From Systemic Inflammation to Neuroinflammation: The Case of NeuroLupus. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018. 19. 3588.
7. BENROS, M. E. – NIELSEN, P. R. et al.: Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am. J. Psychiatry*, 2011. 168. 1303–1310.
8. BIANCO, F. – PRAVETTONI, E. et al.: Astrocyte-Derived ATP Induces Vesicle Shedding and IL-1 β Release from Microglia. *J. Immunol.*, 2005. 174. 7268–7277.
9. BJELOBABA, I. – SAVIC, D. – LAVRNJA, I.: Multiple Sclerosis and Neuroinflammation: The Overview of Current and Prospective Therapies. *Curr. Pharm. Des.*, 2017. 23. 693–730.
10. BRITES, D. – FERNANDES, A.: Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation. *Front. Cell. Neurosci.*, 2015. 9.
11. BURBAEVA, G. – BOKSHA, I. S. et al.: Glutamine synthetase and glutamate dehydrogenase in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2003. 27. 675–680.
12. CALSOLARO, V. – EDISON, P.: Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions. *Alzheimers Dement.*, 2016. 12. 719–732.
13. CHANG, C. – LANG, H. et al.: Exosomes of BV-2 cells induced by alpha-synuclein: Important mediator of neurodegeneration in PD. *Neurosci. Lett.*, 2013. 548. 190–195.
14. CHOI, J.-H. – KIM, D.-H. et al.: Zaprinast inhibits hydrogen peroxide-induced lysosomal destabilization and cell death in astrocytes. *Eur. J. Pharmacol.*, 2007. 571. 106–115.
15. DHANDA, S. – SANDHIR, R.: Role of dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in behavioral alterations observed in rodent model of hepatic encephalopathy. *Behav. Brain Res.*, 2015. 286. 222–235.
16. DIAS, V. – JUNN, E. – MOURADIAN, M. M.: The Role of Oxidative Stress in Parkinsons Disease. *J. Parkinsons Dis.*, 2013. 3. 461–91.
17. DISABATO, D. – QUAN, N. – GODBOUT, J. P.: Neuroinflammation: The Devil is in the Details. *J. Neurochem.*, 2016. 139. (Suppl 2). 136–153.
18. ECHEVERRIA, V. – YARKOV, A. – ALIEV, G.: Positive modulators of the $\alpha 7$ nicotinic receptor against neuroinflammation and cognitive impairment in Alzheimers disease. *Prog. Neurobiol.*, 2016. 144. 142–157.
19. ELHAMMALI, A. – IPPOLITO, J. E. et al.: A high-throughput fluorimetric assay for 2-hydroxyglutarate identifies Zaprinast as a glutaminase inhibitor. *Cancer Discov.*, 2014. 4. 828–839.
20. ENTZIAN, P. – BITTER-SUERMANN, S. et al.: Differences in the anti-inflammatory effects of theophylline and pentoxifylline: important for the development of asthma therapy? *Allergy*, 1998. 53. 749–754.
21. FELIPO, V. – MONTOLIU, C. – LLANSOLA, M.: Neuroinflammation and neurological alterations in chronic liver diseases. *Neuroimmunol. Neuroinflammation*, 2015. 138.
22. FUGGLE, N. R. – HOWE, F. A. et al.: New insights into the impact of neuro-inflammation in rheumatoid arthritis. *Front. Neurosci.*, 2014. 8.
23. GLENN, G. M. – KROBER, M. S. et al.: Pyridoxine as therapy in theophylline-induced seizures. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1995. 37. 342–345.
24. GOW, A. G. – MARQUES, A. I. – YOOL, D. A. et al.: Dogs with congenital portosystemic shunting (cPSS) and hepatic encephalopathy have higher serum concentrations of C-reactive protein than asymptomatic dogs with cPSS. *Metab. Brain Dis.*, 2012. 27. 227–229.
25. GRAY, M. T. – WOLFE, J. M.: Striatal Blood-Brain Barrier Permeability in Parkinsons Disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2015. 35. 747–750.
26. GREENE, S. C. – HALMER, T. et al.: Theophylline toxicity: An old poisoning for a new generation of physicians. *Turk. J. Emerg. Med.*, 2018. 18. 37–39.
27. GUTIÉRREZ, I. L. – GONZÁLEZ-PRIETO, M. et al.: Reboxetine Treatment Reduces Neuroinflammation and Neurodegeneration in the 5xFAD Mouse Model of Alzheimer's Disease: Role of CCL2. *Mol. Neurobiol.*, 2019. 56. 8628–8642.
28. HAGGOOD, M. D. – KNOTT, G. W. et al.: Permeability of the developing and mature blood-brain barriers to theophylline in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1998. 25. 361–368.
29. HERNANDEZ-RABAZA, V. – AGUSTI, A. et al.: Sildenafil reduces neuroinflammation and restores spatial learning in rats with hepatic encephalopathy: underlying mechanisms. *J. Neuroinflammation*, 2015. 12. 195.
30. HOSSEINI, S. – WILK, E. et al.: Long-Term Neuroinflammation Induced by Influenza A Virus Infection and the Impact on Hippocampal Neuron Morphology and Function. *J. Neurosci.*, 2018. 38. 3060–3080.
31. HUNT, G. B. – LUFF, J. et al.: Does Hepatic Steatosis Have an Impact on the Short Term Hepatic Response After Complete Attenuation of Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts? A Prospective Study of 20 Dogs. *Vet. Surg.*, 2014. 43. 920–925.
32. JAYAKUMAR, A. R. – RAO, K. V. R. – NORENBERG, M. D.: Neuroinflammation in Hepatic Encephalopathy: Mechanistic Aspects. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 2015. 5.
33. JAYAKUMAR, A. R. – VALDES, V. – NORENBERG, M. D.: The Na-K-Cl cotransporter in the brain edema of acute liver failure. *J. Hepatol.*, 2011. 54. 272–278.
34. JEFFERSON, W. K. – SHANE, M. B. et al.: Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, 2018. 4. 575–590.
35. KAUR, B. – PRAKASH, A.: Ceftriaxone attenuates glutamate-mediated neuro-inflammation and restores BDNF in MPTP model of Parkinson's disease in rats. *Pathophysiology*, 2017. 24. 71–79.

36. KEREK Á.: Astrogliasejtek szerepének vizsgálata a neuroinflammáció kialakulásában, valamint a teofillin erre gyakorolt hatása. *TDK-dolgozat*, 2019.
37. KOSTIC, D. – CARLSON, R. et al.: Evaluation of IL-1 β levels in epilepsy and traumatic brain injury in dogs. *BMC Neurosci.*, 2019. 20. 29.
38. KREISL, W. C. – LYOO, C. H. et al.: 11C-PBR28 binding to translocator protein increases with progression of Alzheimers disease. *Neurobiol. Aging*, 2016. 44. 53–61.
39. KUMAR, A. – STOICA, B. A. et al.: Microglial-derived microparticles mediate neuroinflammation after traumatic brain injury. *J. Neuroinflammation*, 2017. 14.
40. LACHMANN, V. – GÖRG, B. et al.: Precipitants of hepatic encephalopathy induce rapid astrocyte swelling in an oxidative stress dependent manner. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2013. 536. 143–151.
41. LLANSOLA, M. – RODRIGO, R. et al.: NMDA receptors in hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.*, 2007. 22. 321–335.
42. LÓPEZ-PICÓN, F. R. – SNELLMAN, A. et al.: Neuroinflammation Appears Early on PET Imaging and Then Plateaus in a Mouse Model of Alzheimer Disease. *J. Nucl. Med.*, 2017. 59. 509–515.
43. MANIVANNAN, S. – BAXTER, V. K. et al.: Protective Effects of Glutamine Antagonist 6-diazo-5-oxo-L-norleucine in Mice with Alphavirus Encephalomyelitis. *J. Virol.*, 2016. 90. 9251–9262.
44. MICHAEL, T. H. – MONICA, J. C. et al.: Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Lancet Neurol.*, 2015. 14. 388–405.
45. MILANI, E. – NIKFAR, S. et al.: Reduction of diabetes-induced oxidative stress by phosphodiesterase inhibitors in rats. *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.*, 2005. 140. 251–255.
46. MILLER, A. A. – SPENCER, S. J.: Obesity and neuroinflammation: A pathway to cognitive impairment. *Brain Behav. Immun.*, 2014. 42. 10–21.
47. MOLFINO, A. – GIOIA, G. et al.: Contribution of Neuroinflammation to the Pathogenesis of Cancer Cachexia. *Mediators Inflamm.*, 2015. 2015:1–7.
48. NAJJAR, S. – PEARLMAN, D. M. et al.: Neuroinflammation and psychiatric illness. *J. Neuroinflammation*, 2013. 10.
49. OGAWA, M. – TAKANO, K. et al.: Theophylline Potentiates Lipopolysaccharide-Induces NO Production in Cultured Astrocytes. *Neurochem. Res.*, 2014. 39. 107–116.
50. OJHA, S. – JAVED, H. et al.: β -Caryophyllene, a phytocannabinoid attenuates oxidative stress, neuroinflammation, glial activation, and salvages dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson disease. *Mol. Cell. Biochem.*, 2016. 418. 59–70.
51. OLMEDO-DÍAZ, S. – ESTÉVEZ-SILVA, H. et al.: An altered blood–brain barrier contributes to brain iron accumulation and neuroinflammation in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2017. 362. 141–151.
52. PATEL, B. S. – RAHMAN, M. M. et al.: Theophylline Represses IL-8 Secretion from Airway Smooth Muscle Cells Independently of Phosphodiesterase Inhibition. Novel Role as a Protein Phosphatase 2A Activator. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2016. 54. 6.
53. PAULINA, T. E. – ALEJANDRA, P. et al.: Outside in: Unraveling the Role of Neuroinflammation in the Progression of Parkinson's Disease. *Front. Neurol.*, 2018.
54. PINHEIRO, M. A. L. – KOIJ, G. et al.: Immune cell trafficking across the barriers of the central nervous system in multiple sclerosis and stroke. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016. 1862. 461–471.
55. PINKUS, L. M. – WINDMUELLER, H. G.: Phosphate-dependent glutaminase of small intestine: localization and role in intestinal glutamine metabo- lism. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1977. 182. 506
56. PERREN, A. V. D. – MACCHI, F. et al.: FK506 reduces neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration in an α -synuclein-based rat model for Parkinsons disease. *Neurobiol. Aging*, 2015. 36. 1559–1568.
57. PETERS, T. J. – JAMBEKAR, A. A. – BRUSILOW, W. S. A.: *In vitro* suppression of inflammatory cytokine response by methionine sulfoximine. *J. Inflammation*, 2018. 15.
58. POSTAL, M. – COSTALLAT, L. T. – APPENZELLER, S.: Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*, 2011. 25. 721–736.
59. PUGAZHENTHI, S. – QIN, L. – REDDY, P. H.: Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimers disease. *Biochim. Biophys. Acta*, 2017 1863. 1037–1045.
60. RADI, R. – BECKMAN, J. S. et al.: Peroxynitrite-Induced Membrane Lipid Peroxidation: The Cytotoxic Potential of Superoxide and Nitric Oxide. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1991. 288. 481–487.
61. RAMA RAO, K. V. – NOREMBERG, M. D.: Brain energy metabolism and mitochondrial dysfunction in acute and chronic hepatic encephalopathy. *Neurochem. Int.*, 2012. 60. 697–706.
62. RAMA RAO, K. V. – REDDY, P. V. B. et al.: Manganese induces cell swelling in cultured astrocytes. *NeuroToxicology*, 2007. 28. 807–812.
63. RAMA RAO, K. V. – NOREMBERG, M. D.: Glutamine in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: The trojan horse hypothesis revisited. *Neurochem. Res.*, 2014. 39. 593–598.
64. RAMA RAO, K. V. – JAYAKUMAR, A. R. – NOREMBERG M. D.: Induction of the mitochondrial permeability transition in cultured astrocytes by glutamine. *Neurochem. Int.*, 2003. 43. 517–523.
65. RAPOSO, G. – STOOBVOGEL, W.: Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends. *J. Cell Biol.*, 2013. 200. 373–383.
66. SALGADO, M. – CORTES, Y.: Hepatic encephalopathy: etiology, pathogenesis, and clinical signs. *Compend. Contin. Educ. Vet.*, 2013. 35. E1–8. quiz E9.
67. SCHOUSBOE, A. – SONNEWALD, U.: The glutamate/GABA–glutamine cycle: Amino Acid Neurotransmitter Homeostasis. *Springer*, 2016.
68. SHARMA, N. – NEHRU, B.: Characterization of the lipopolysaccharide induced model of Parkinsons disease: Role of oxidative stress and neuroinflammation. *Neurochem. Int.*, 2015. 87. 92–105.
69. SIMON, D. W. – MCGEACHY, M. J. et al.: The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nat. Rev. Neurol.*, 2017. 13. 171–191.
70. SRIUTTHA, P. – SIRICHANCHUEN, B. – PERMSUWAN, U.: Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int. J. Hepatol.*, 2018. 2018:5253623.
71. SZAMOSI S.: A nemszteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek kiválasztásának szempontjai a biztonságosság tükrében. *Orvosi Hetilap*, 2018. 159. 1783–1788.
72. SZELÉNYI, J.: Cytokines and the central nervous system. *Brain Res. Bull.*, 2001. 54. 329–338.
73. THOMAS, A. G. – O'DRISCOLL, C. M. et al.: Small molecule glutaminase inhibitors block glutamate release from stimulated microglia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014a. 443. 32–36.

74. TIVERS, M. S. – HANDEL, I. et al.: Hyperammonemia and Systemic Inflammatory Response Syndrome Predicts Presence of Hepatic Encephalopathy in Dogs with Congenital Portosystemic Shunts. *PLoS ONE*, 2014. 9.
75. TIVERS, M. S. – HANDEL, I. et al.: Attenuation of congenital portosystemic shunt reduces inflammation in dogs. *Plos ONE*, 2015. 10. e0117557
76. TOWNSEND, B. E. – CHEN, Y. J. et al.: Dietary broccoli mildly improves neuroinflammation in aged mice but does not reduce lipopolysaccharide-induced sickness behavior. *Nutr. Res.*, 2014. 34. 990–999.
77. TSUKAGOSHI, H. – SHIMIZU, Y. et al.: Evidence of oxidative stress in asthma and COPD: potential inhibitory effect of theophylline. *Respir. Med.*, 2000. 94. 584–588.
78. WANG, E. – ZHU, H. et al.: Amylin Treatment Reduces Neuroinflammation and Ameliorates Abnormal Patterns of Gene Expression in the Cerebral Cortex of an Alzheimer's Disease Mouse Model. *J. Alzheimers Dis.*, 2017. 56. 47–61.
79. WANG, K. – YE, L. et al.: TNF- α promotes extracellular vesicle release in mouse astrocytes through glutaminase. *J. Neuroinflammation*, 2017. 14.
80. WANG, Q. – LIU, Y. – ZHOU, J.: Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Transl. Neurodegener.*, 2015. 4. 19.
81. WARREN, K. S. – SCHENKER, S.: Effect of an Inhibitor of Glutamine Synthesis (Methionine Sulfoximine) on Ammonia Toxicity and Metabolism. *J. Lab. Clin. Med.*, 1964. 64. 442–449.
82. WONG, C. H. – WANROOY, B. J. – BRUCE, D. G.: Neuroinflammation, Type 2 Diabetes, and Dementia. *Type 2 Diabetes and Dementia*, 2018. 195–209.
83. WU, B. – LIU, J. et al.: Glutaminase 1 regulates the release of extracellular vesicles during neuroinflammation through key metabolic intermediate alpha-ketoglutarate. *J. Neuroinflammation*, 2018. 15. 79.
84. XU, L. – PU, J.: Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease: From Pathogenetic Dysfunction to Potential Clinical Application. *Parkinsons Dis.*, 2016. 2016:1–10.
85. YOSHIKAWA, M. – SUZUMARA, A. et al.: Effects of phosphodiesterase inhibitors on cytokine production by microglia. *Mult. Scler.*, 1999 5. 126–133.
86. YOSHIKAWA, M. – SUZUMURA, A. et al.: Effect of Phosphodiesterase Inhibitors on Nitric Oxide Production by Glial Cells. *J. Exp. Med.*, 2002. 196. 167–177.
87. YOSHIMURA, T. – USAMI, E. et al.: Effect of Theophylline on the Production of Interleukin-1 β , Tumor Necrosis Factor- α , and Interleukin-8 by Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 1995. 18. 1405–1408.
88. ZHANG, B. – YANG, L. et al.: Suppressive effects of phosphodiesterase type IV inhibitors on rat cultured microglial cells: comparison with other types of cAMP-elevating agents. *Neuropharmacology*, 2002. 42. 262–269.
89. ZHAO, S. – ZHANG, L. et al.: Sildenafil attenuates LPS-induced pro-inflammatory responses through down-regulation of intracellular ROS-related MAPK/NF- κ B signaling pathways in N9 microglia. *Int. Immunopharmacol.*, 2011. 11. 468–474.
90. ZIEMINSKA, E. – DOLINSKA, M. et al.: Induction of permeability transition and swelling of rat brain mitochondria by glutamine. *Neurotoxicology*, 2000. 21. 295–300.
91. ZWILLICH, C. W. – SUTTON, F. D. et al.: Theophylline-Induced Seizures in Adults: Correlation with Serum Concentrations. *Ann. Intern. Med.*, 1985. 82. 784–787.

Közlésre érkezik: 2020. ápr. 16.

A SARS-COV-2 NYÉRCEKBEN

Tavaly decemberi azonosítása óta a SARS-CoV-2 már több mint 63 millió embert fertőzött meg és 1,4 millió ember halálát okozta bizonyíthatóan. A vírus elsődlegesen emberről emberre terjed légúti fertőzés nyomán, de emberről állatra való átjutását is leírták már kutyák, macskák, tigrisek, oroszlánok és nyércek esetében is. Ezt követően széles körű fertőzések állatkísérletekben bebizonyították, hogy a vírussal sikeresen megfertőzhető számos egyéb házi és vadon élő állatfaj (kutyák, macskák, vadászgörények, hörcsögök, mókuscickányok, rézuszmajmok, makákók, cerkófok, mormoták, nyulak és gyümölcssevő denevérek), amelyek közül macskák, mókuscickányok és vadászgörények képesek voltak a vírus fajon belüli, horizontális terjesztésére.

Az említett állatfajok közül egyedül a nyércek azok, amelyeket értékes prémmjükért, intenzív módon, tömegesen tartanak nagylétszámú állattartó telepeken. Amennyiben a vírus bejut egy ilyen állományba – az ott található fogékony állatok nagy száma, azok zsúfolt, ketreces elhelyezése miatt – robbanásszerűen képes elterjedni és azok nagy részét megfertőzni. Mivel a vírusok (különösen az RNS-vírusok) replikációjuk közben mutálódnak, minél nagyobb populációt fertőznek, annál nagyobb eséllyel alakulnak ki újabb és újabb változatok. Ráadásul a gazdafajtól (ember) eltérő szervezet (nyérc) ez új evolúciós környezetet jelent a SARS-CoV-2 számára, és az ahhoz való adaptálódás méginkább felgyorsíthatja a genetikai sodródást.

Mindezidáig, az Állategészségügyi Világszervezet (World Organisation for Animal Health, OIE) adatai alapján Dániában, Hollandiában, Svédországban, Olaszországban, Lengyelországban és az Egyesült Államokban igazoltak SARS-CoV-2 okozta fertőzést nyércállományokban.

Nagy sajtóvisszhangot keltett az a bejelentés, miszerint a dán kormányzat az ország teljes nyércállományának leölését tervezi az állatfajban megjelent fertőzés következtében. Noha azóta a döntést visszavonták, mi vezetett ehhez a drasztikus lépéshez a világ legnagyobb nyérctenyésztő országában, amely 4000 embernek ad munkát és éves szinten 800 millió dolláros exportbevételt termel? Június óta összesen 214 olyan humán fertőzést igazoltak Dániában, amely összefüggésbe hozható tenyésztett nyércekkal. Ezek közül 12 olyan esetet találtak, amit a vírus egy új, nyércekből kialakult változata okozott. Ráadásul ezek közül négy eset már közösségi, emberről emberre való terjedés következménye volt. Noha ezeknek az eseteknek a klinikai képe, kórlefolyása lényegében megegyezett a „hagyományos” törzsek okozta fertőzésekével, a vírus tüskefehérjéjének ún. receptorkötő doménjén korábban nem azonosított aminosav-változásokat figyeltek meg. A komoly aggodalomra az adott okot, hogy biztosan nem nyérceredetű vírussal fertőzött emberek rekonvaleszcens savójával végzett vizsgálatokban az új nyérceredetű változattal szemben csökkent vírusneutralizációs értékeket mutattak, nagy valószínűséggel a megfigyelt mutációk következtében. Az előzetes adatok alapján a kutatók felvetették annak a lehetőségét, hogy a tüskefehérjén alapuló vakcinák által nyújtott védelem esetleg majd nem lesz megfelelő ezen vírusváltozattal szemben és nem lesz képes megakadályozni a terjedését.

Balka Gyula

LASSAUNIÉRE et al. Working paper on SARS-CoV-2 spike mutations arising in Danish mink, their 2 spread to humans and neutralization data. <https://files.ssi.dk/Mink-cluster-5-short-report-AFQ2>

OUDE MUNNINK et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science*, 10 Nov 2020: eabe5901 DOI: 10.1126/science.abe5901

<https://www.who.int/csr/don/06-november-2020-mink-associated-sars-cov2-denmark/en/>



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	1/1 tükör méret	1/1 kifutó tükör	1/2 méret	1/3 méret	1/4 méret
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					



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

VAN MÉG MIT MONDANUNK:



LAPOZZON BELE
TOVÁBBI FOLYÓIRATAINKBA IS!

Archív lapszámok és előfizetési információk a www.agrarlapok.hu oldalon.

