

MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA

Hungarian Veterinary Journal
Vol. 145. No. 3. – Budapest, March 2023.
Established by Prof. B. Nádaskay, 1878

Dámszarvas (Dama dama)

LÓ

Kannabidiol (CBD) alkalmazása a lógyógyászatban 2. rész

SERTÉS

A sertés intradermalis vakcinázása

PRRS szempontjából „Mentes vakcinázott (MV)” minősítésű nagylétszámú, fialástól a vágásig típusú sertésállomány létrehozása

GENETIKA

Mikroszatellita-markerek tesztelése dámszarvasok egyedi azonosítása céljából

ALMA MATER

Innováció az Állatorvostudományi Egyetemen

Adománygyűjtés Dr. Kómár Gyula (1904–1968) szobrának elhelyezésére és megvalósításának támogatására



BEMUTATJUK:

Credelio™ PLUS

Az első endektocid, amely az extra tisztításon átesett lotilanert (tiszta enantiomer) a megbízható milbemicin-oximmal kombinálja*

Írd fel az ÚJ Credelio™ Plus készítményt!



A terméket bemutató fénykép szimbolikus.

- Védelmet nyújt a kullancsok és a bolhák ellen, PLUSZ az orsóférgék, a kampósférgék és az ostorférgék ellen, PLUSZ megelőzi a tüdőférgesség és a szívférgesség kialakulását*
- Hatásos a bélférgék lárva[†] és kifejlett stádiumai ellen egyaránt*
- Ezt a havonta adandó rágótablettát a kezelendő kutyák 100%-ának sikeresen beadták*.¹
- Felnőtt kutyák és kölyökkutyák számára, már 8 hetes kortól kezdve és 1,4 kg-os testtömeg felett adható*

További információért olvassa be a QR kódot vagy látogasson el az alábbi oldalra:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210414151112/anx_151112_hu.pdf

Alkalmazás előtt, illetve további információért olvassa el a használati utasítást, vagy kérdezze az Elanco GmbH képviselőjét:

Elanco Hungary Kft. 1117 Budapest, Október huszonharmadika utca 8-10. Tel: +36 80 201 399, e-mail: allatgyogyszer@elancoah.com

1. Elanco data on file. *Credelio Plus SPC EMA. [†]*Toxocara canis, Ancylostoma caninum* ¹*Study with 355 pet dogs treated by their owners.*

A Credelio, az Elanco és az átlós sáv védjegyek, melyek az Elanco vagy leányvállalatainak birtokában vannak.

© 2021 Elanco. PM-HU-21-0185



Elanco

LÓ / EQUINE

- 131.** Tokareva M., Wermer K., Cserhalmi D., Tóth L. A., Alberti Á., Wagenhoffer Zs., Korbacska-Kutasi O.: Kannabidiol (CBD) alkalmazása a lógyógyászatban 2. rész Irodalmi összefoglaló

M. Tokareva, K. Wermer, D. Cserhalmi, L. A. Tóth, Á. Alberti, Zs. Wagenhoffer, O. Korbacska-Kutasi: Cannabidiol use in equine medicine - Part 2

Literature review

SERTÉS / PORCINE

- 149.** Csermely T., Danyi Z., Földi J.: A sertés intradermalis vakcinázása Irodalmi összefoglaló

T. Csermely, Z. Danyi, J. Földi: Intradermal vaccination of pigs

Literature review

- 171.** Fornyos K., Szegedi L., Nagy P., Sántha I., Makkai I., Búza L., Kardos G., Molnár T.†, Bálint Á., Szabó I.: PRRS szempontjából „Mentes vakcinázott (MV)” minősítésű nagylétszámú, fialástól a vágásig típusú sertésállomány létrehozása

K. Fornyos, L. Szegedi, P. Nagy, I. Sántha, I. Makkai, L. Búza, G. Kardos, T. Molnár†, Á. Bálint, I. Szabó: Creation of a large-scale, farrow-to finish swine herd, certified as PRRS „Vaccine-free (MV)”

GENETIKA / GENETICS

- 183.** Turi O., Wagenhoffer Zs., Battay M., Lehotzky P., Zorkóczy O.: Mikroszatellita-markerek tesztelése dámszarvasok egyedi azonosítása céljából O. Turi, Zs. Wagenhoffer, M. Battay, P. Lehotzky, O. Zorkóczy: Cross-species testing of microsatellite markers for individual identification in fallow deer (*Dama dama*)

ALMA MATER

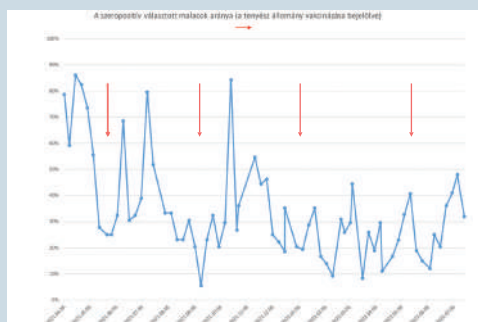
- 143.** Innováció az Állatorvostudományi Egyetemen
- 182.** Adománygyűjtés Dr. Kómár Gyula (1904–1968) szobrának elhelyezésére és megvalósításának támogatására



131. Kannabidiol (CBD)



154. Intradermalis oltókészülék



176. Malacok PRRS-szeropozitivitási aránya



146. Innováció az Állatorvostudományi Egyetemen

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 szerkesztőségtől/
Subscription orders to the Editorial Office (address above)

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



A Tejipari Emléktár részlete

100 éve, hogy idő előtt, 56 évesen elhunyt UJHELYI IMRE. A kiváló mezőgazdász és állatorvos a szarvasmarha-tenyésztés és a tejgazdaság kérdéseit olyan integrált szemlélettel közelítette meg, amely a gazdák képzésétől és motiválásától a sajtgyártásig, sőt, a melléktermékek hasznosításáig mindenre kiterjedt. Átfogó szemléletét a gyakorlatba is átültette a szövetkezetek és kísérleti állomás szervezésétől az oktatáson keresztül a gazdasági munkáig. Gyenge egészsége dacára végzett lankadatlan munkája és innovációi számos eredményt hoztak. Ezekre emlékeztet képünk, a mosonmagyaróvári Tejipari Emléktár egy részlete, amely bemutatja a tájfajta kialakítására tett erőfeszítéseit, és a vaj- és sajt-készítés eszközeit.

UJHELYI IMRE nemzetközi szinten is elismerést vívott ki BANG gümőkórmentesítési eljárásának továbbfejlesztésével, amelynek lényege az volt, hogy az egészséges és beteg állatok elkülönítése után a fertőzött tehének borjait ellés után azonnal elválasztották, és mesterségesen, pasztörizált tejjel nevelték fel. Mivel ez a kisgazdaságokban nem volt kivihető, UJHELYI annyi „engedményt” tett, hogy a gümőkóros tehének borjait vagy egészségesekhez adta dajkaságba, vagy – végső esetben – a beteg anyák is szoptathatták őket, de csak erre az időre engedték össze a borjat a tehénnel. E módszerrel is 10% alá csökkentették a fertőződést. Az eljárást UJHELYI a VIII. nemzetközi állatorvos kongresszuson (1905) ismertette, amelyen külön szekciót kapott a tejhigiénia.

A szekció záródokumentuma kimondta, hogy a tejhigiénia oktatását be kell építeni az állatorvosképzésbe. HUTYRA FETTICK OTTÓT bízta meg egy tejhigiéniai laboratórium kialakításával, és élelmiszerhigiéniai tanszékké fejlesztésével. E laboratórium terméke volt a Köztelekben is hirdett „Fetto” tejsavbaktérium-tenyészet és a sajt- és vajfesték. UJHELYI is hozzájárult a versenyképes és ma is kedvelt mosoni sajtok (óvári, illmici) kialakításához.

Az innovációk sora később is folytatódott, amelyekről a *Magyar Állatorvosok Lapja* is tudósított. Az 1950-es években külön rovatot kapott az újítmozgalom. Ezek között találjuk meg MÉSZÁROS ISTVÁN új, porlasztóelven alapuló gyógyszeradagoló eszközét, amit a meddőség kezelésére használtak; VIZY LÁSZLÓ antigénkivonatának alkalmazását; BENEDEK és ROMVÁRY praecipitatio próbáját a brucellosis felderítésére; a BAKSAI-KATONA-féle módosított alizarolpróbát a tej savtartalmának megállapítására.

Orbán Éva

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) 362-8130
 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) 362-8130
 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

Markovics Réka

NYOMÁS

Zemplén-Vektor Kft.
 3900 Szerencs, Csalogány köz 5.

INDEX: 25531
 HU ISSN 0025-004X

LAPTULAJDONOS



KIADÓ



Cannabidiol use in equine medicine - Part 2

Literature review

M. Tokareva¹
K. Wermer²
D. Cserhalmi^{2*}
L. A. Tóth³
Á. Alberti⁴
Zs. Wagenhoffer⁵
O. Korbacska-Kutasi⁵

1. PetCity Állatorvosi Rendelő
6000 Kecskemét, Halasi út 18/A

2. Állatorvostudományi Egyetem,
Növénytan Tanszék,
Budapest

*e-mail: cserhalmi.daniel@univet.hu

3. ARBOR AniHealth Kft.,
Verőce

4. Semmelweis Egyetem,
Farmakognózi Intézet,
Budapest

5. Állatorvostudományi Egyetem,
Állattenyésztési, Takarmányozástani
és Laborállat-tudományi Intézet,
Budapest

Kannabidiol (CBD) alkalmazása a lógyógyászatban 2. rész

Irodalmi összefoglaló

Tokareva Marina¹, Wermer Kata², Cserhalmi Dániel^{2*}, Tóth Luca Anna³, Alberti Ágnes⁴, Wagenhoffer Zsombor⁵, Korbacska-Kutasi Orsolya⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők áttekintik a CBD állatgyógyászatban, azon belül a lógyógyászatban való alkalmazásával kapcsolatosan szakirodalmat, kitérve annak hatásmechanizmusára, a farmakokinetikai vizsgálatokra, ill. a főbb lehetséges indikációkra. A korábban más fajokkal kapcsolatban megjelent szakirodalmi adatok alapján az endokannabinoid rendszeren keresztül lehetőség nyílna a lovak életminőségének javítására fájdalommal, gyulladással járó kórképekben, ill. lovak viselkedészavariban. Lovakban a CBD hatékonyságának bizonyítását célzó tudományos kísérletek elvégzése egyre sürgetőbb, azonban az eddigi tanulmányok alapján további farmakokinetikai vizsgálatok szükségesek.

SUMMARY

In this paper, the latest literature of the use of cannabidiol (CBD) in equine medicine is summarised by the authors, including the pharmacology of cannabinoids, safeness of their use, experiments in pharmacodynamics and major indication of its use in horses. Cannabinoids are biologically active compounds isolated from the cannabis plant and are able to form stable bonds with cannabinoid receptors. CBD is a non-psychoactive cannabinoid.

In humans and other species (e.g. rodents, dogs, etc.) cannabinoids are proven to have anti-inflammatory, anticonvulsive, anxiolytic and analgesic effects. In veterinary medicine, cannabinoids have been studied in cases of osteoarthritis, neuropathies, epilepsy, allergic and respiratory diseases.

In equine medicine, the vast majority of publications focus on the pharmacokinetics of CBD, but true efficiency is anecdotal. The usual dose of CBD was given between 0.1–3 mg/kg. The highest plasma concentration of CBD was measured just above 50 ng/ml, which was the result of orally given full spectrum CBD pellet in 2 mg/kg dose. In one study, CBD oil was given transmucosally in a low dose of 0.1 mg/kg, which reached a significant 27 ng/ml plasma concentration of CBD. Therapeutic effect is reached between the plasma concentration of 200–800 ng/ml in canines. Exact therapeutic plasma concentration in horses has not been specified yet, which means that low biological utilization of CBD does not indicate low efficiency. There are several types of CBD products available for horse owners, however only a handful of products passed quality control inspections. This fact indicates that the manufacturer cannot prove the existence of the promised CBD concentration. The effectiveness of CBD in equine medicine is still not proven, however, based on the studies so far, further examinations of its pharmacokinetics are necessary.

A szerzők a cikksorozatuk első részében összefoglalták az orvosi kenderből (*Cannabis sativa* L.) nyert kannabinoidok, kiemelten a kannabidiol (CBD) hatásmechanizmusát, ill. főbb hatásait, valamint alapvető farmakokinetikai jellemzőit [1]. Jelen közleményben áttekintik a lógyógyászatban való alkalmazásával kapcsolatos szakirodalmi adatokat.

A CBD FARMAKOKINETIKAI VIZSGÁLATOK LOVAKBAN

A lovakon végzett farmakokinetikai vizsgálatokat a **Táblázat**ban foglaltuk össze. A közelmúltban megjelent egy tanulmány, ami lovakon végzett két kísérletsorozat eredményeit foglalja össze, amiben CBD-t tartalmazó pellet, ill. olaj etetése esetén vizsgálták a CBD farmakokinetikáját. A kísérlet első szakaszában két lovat 50 mg CBD-tartalmú pellettel vagy olajjal kezeltek. Az olajos készítmény alkalmazását követően szignifikánsan kisebb (~0,02 ng/ml) plazmakoncentrációt lehetett mérni a pelletált (~0,17 ng/ml) formához képest. Ez megerősíti a korábban, más fajokkal végzett kutatások alapján felállított elméletet, amely szerint a CBD felszívódását és hasznosulását javítja, ha azt a takarmánnyal együtt adjuk, azonban az 50 mg CBD-dózis után mért szérumkoncentráció minden esetben 1 ng/ml alatti volt. A kutatás második szakaszában hat lovat etetettek különböző dózissal (50, 100, 250 mg) CBD-pellettel. A 250 mg-osnál (ami egy átlagos 500 kg-os ló esetén 0,5 mg/ttkg-t jelent) a plazma CBD-szintje konzisztensen 1 ng/ml detektálási határ fölé emelkedett. A szerzők által megállapított dózis (25–50 mg/nap) lovak esetében nem biztos, hogy helytálló, mert nem alakít ki elégséges plazmaszintet [2].

COHEN és mtsai nyolc lovat (4 kancát és 4 heréltet) két csoportba osztva etettek olívaolajban elosztatott CBD-vel. Az első csoport 0,3 mg/ttkg, míg a második 0,6 mg/ttkg adagban kapott CBD-t szájon át, egy alkalommal. A legnagyobb koncentrációt mindkét esetben a beadást követő negyedik órában figyelték meg. A nagyobb dózis következtében a második csoport vérében szignifikánsan nagyobb koncentrációban (2,55 ng/ml) volt mérhető a CBD, és a takarmányfelvétel is több volt [3].

Egy másik kutatásban nyolc egészséges ló bevonásával vizsgálták a CBD viselkedésre gyakorolt hatását, ill. az esetlegesen kialakuló mellékhatásokat egyszeri, 250 mg szájon át történő beadása után. Az alkalmazott termék egy emulziós oldat volt, amely úgy volt kialakítva, hogy növelje a CBD biológiai hasznosulását, a vegyület stabilitását és könnyű, pontos adagolást tegyen lehetővé. Az adagot az embereknek nyugtatásra, szorongásra javasolt mennyiség alapján határozták meg. A lovak testtömege 600 és 800 kg között változott, így az alkalmazott adag 0,3–0,4 mg/ttkg CBD volt. A vérben a CBD legnagyobb átlagos koncentrációja 2,47 ng/ml volt, de ezen plazmaszint mellett a lovakon sem klinikai hatás, sem pedig káros mellékhatás nem volt észlelhető [4].

RYAN és mtsai szezámolajba kevert CBD-por farmakokinetikáját, ill. a viselkedésben okozott mellékhatásait és gyulladáscsökkentő potenciálját vizsgálták, szájon át adva 0,5, 1 és 2 mg/ttkg adagban tizenkét, koplaltatott telivér lóban. A vizsgálat időtartama alatt mellékhatást nem figyeltek meg az állatokon. A CBD, ill. két metabolitjának (7-hidroxi- és 7-karboxi-kannabidiol) kimutatására vér- és vizeletmintát vettek. Mindhárom dózissal CBD-t jól tolerálták az állatok. A CBD mindhárom dózis esetében kimutatható volt a vérplazmában. A legmagasabb plazmaszint ($6,14 \pm 3,52$ ng/ml) a 2 mg/ttkg dózis beadását követően volt mérhető, amelyet körülbelül három óra alatt ért el. A felezési idő körülbelül tíz óra volt. A vizeletben mind az anyamolekula, mind a metabolitjai kimutathatóak voltak még 72 órával a beadást követően is. A kísérlet a CBD gyulladáscsökkentő hatásának alátámasztását célozta, ezért a vérmintákban gyulladással biomarkereket is vizsgáltak, azonban az alkalmazott dózisok esetén nem lehetett kimutatni sem a CBD COX- (ciklooxygenáz), sem pedig a LOX- (lipoxigenáz) enzimgátló hatását [5].

Lovakban a hatásosnak tekinthető plazmaszint eléréséhez jelentős dózis adagolása szükséges

TÁBLÁZAT. CBD farmakológiai vizsgálatok lovakban

TABLE. Pharmacokinetic evaluation of CBD in horses

Hivatkozás	Ló	Kezelési idő	Gyógyszerforma	Dózis	Plazmaszint	Klinikai cél	Eredmény
JONES és mtsai, 1.projekt [2]	1	Egyszeri	Pellet	50 mg	<1 ng/ml	Farmakokinetikai vizsgálat	Pellet esetén jobb felszívódás; májenzim-aktivitás-emelkedés
	1		Olaj	50 mg			
JONES és mtsai, 2.projekt [2]	6	Egyszeri	Pellet	50 mg	> 1 ng/ml	Farmakokinetikai vizsgálat	Szívverésszám kisebb a 2. csoportban; nagyobb takarmányfelvétel a 2. csoportban
	6			100 mg			
	6			250 mg			
COHEN és mtsai [3]	4	Egyszeri	CBD olajban	0,3 mg/ttkg	0,51 ng/ml	Farmakokinetikai vizsgálat; viselkedés változás	Szívverésszám kisebb a 2. csoportban; nagyobb takarmányfelvétel a 2. csoportban
	4	Egyszeri	CBD olajban	0,6 mg/ttkg	2,55 ng/ml		
HILL és BRYNE [4]	8	Egyszeri	Emulzió	250 mg	2,47 ng/ml	Farmakokinetikai vizsgálat; viselkedés változás; mellékhatások	Nincs mellékhatás; nincs viselkedés-változás
RYAN és mtsai [5]	12	Egyszeri	CBD por olajban	0,5 mg/ttkg	C_{max} : 1,69 ± 0,830 ng/ml T_{max} : 2,81 ± 0,984 óra $T_{1/2}$: 10,7 ± 3,61 óra	Farmakokinetikai vizsgálat; mellékhatások; gyulladáscsökkentő hatás vizsgálata	Nincs mellékhatás; nincs gyulladásmarker-csökkenés; vizeletben is kimutatható a CBD és metabolitjai; éhgyomori felszívódás nem megfelelő
				1 mg/ttkg	C_{max} : 3,22 ± 2,18 ng/ml T_{max} : 4,75 ± 3,77 óra $T_{1/2}$: 10,6 ± 3,84 óra		
				2 mg/ttkg	C_{max} : 6,14 ± 3,52 ng/ml T_{max} : 3,18 ± 0,982 óra $T_{1/2}$: 9,88 ± 3,53 óra		
LUEDKE és WILHELM [6]	13	Egyszeri	„Full-spektrum” olaj	0,1 mg/ttkg	C_{max} : 27,2 (13–53,9) ng/ml; T_{max} : 2,9 (1,9–4,3) óra	Farmakokinetikai vizsgálat; transzmukozális felszívódás	Transzmukozális felszívódás magasabb plazmaszintet eredményezhet
WILLIAMS és mtsai [7]	7	7 nap	"Full-spectrum" CBD Pellet	0,35 mg/ttkg	CBD C_{max} : 6,6 ± 2,1 ng/ml T_{max} : 1,8 ± 1,2 óra	Farmakokinetikai vizsgálat; mellékhatások	Nincs mellékhatás
					THC C_{max} : 0,7 ± 0,6 ng/ml T_{max} : 2,5 ± 1 óra		
				2 mg/ttkg	CBD C_{max} : 51 ± 14 ng/ml T_{max} : 2,4 ± 1,1 óra $T_{1/2}$: 10,4 ± 6 óra		
					THC C_{max} : 7,5 ± 2,2 ng/ml T_{max} : 2,9 ± 1,1 óra		

Hivatkozás	Ló	Kezelési idő	Gyógyszerforma	Dózis	Plazmaszint	Klinikai cél	Eredmény
Yocom és mtsai 2022 1. projekt [8]	6	Egyszeri	Napraforgó-lecitolaj-alapú CBD	1 mg/ttkg	C_{max} : 4,3 ± 2,1 ng/ml; T_{max} : 4,1 ± 4,1 óra	Farmakokinetikai vizsgálat	-
	6			3 mg/ttkg	C_{max} : 19,9 ± 15,6 ng/ml; T_{max} : 5,0 ± 3,7 óra		-
Yocom és mtsai 2022 2. projekt [8]	6	6 hét	Napraforgó-lecitolaj-alapú CBD	2 × 0,5 mg/ttkg	-	Mellékhatások; ízületi folyadékban megjelenő CBD-koncentráció	A CBD mérhető volt az ízületi folyadékban (8/12 lóban); enyhe hypocalcaemia; emelkedett májenzim aktivitás (8/12 lóban)
	6			2 × 1,5 mg/ttkg	-		
TURNER és mtsai 2022 [9]	6	Egyszeri	CBD szójaolajban	2 mg/ttkg	CBD C_{max} : 18,54 ± 9,8 ng/ml; T_{max} : 2,46 ± 1,62 óra; $T_{1/2}$: 7,22 ± 2,86 óra	Farmakokinetikai vizsgálat; biológiai hasznosulás idős lovakban; mellékhatás	Biológiai hasznosulás: 7,92% ± 2,85% nincs mellékhatás; vérkép, alap biokémiai paraméterek: nincs elváltozás
	2 (4)		CBD por DMSO-ban	0,1 mg/ttkg	CBD $T_{1/2}$: 3,15 ± 2,19 óra		

A CBD jól felszívódik a szájnyalvakahártyáról

Egy másik farmakokinetikai kutatás során tizenhárom, egészséges, koplaltatott lovat kezeltek kannabinoid-olajjal (0,1 mg/ttkg) szájon át, igyekezve kihasználni a nyálkahártyán keresztüli felszívódást. Az olaj 12,6 mg/ml koncentrációban tartalmazott CBD-t. Az összességében 3-4 ml mennyiségű olajat a maxillaris nyálkahártyára jutatták a metszőfogak elé. A beadás után vérmintákat gyűjtöttek 72 órán keresztül. A nyálkahártyán keresztül történő beadást követően a C_{max} 27,2 (13–53,9) ng/ml volt T_{max} : 2,9 (1,9–4,3) órában. Az olaj beadását a lovak jól tolerálták [6].

Egy tanulmányban két fázisban 0,35 mg/ttkg, majd 2 mg/ttkg dózisban etettek lovak számára kifejlesztett „full-spektrum” CBD-tartalmú készítményt hét napon keresztül hét lóval. A két szakaszt két hét kimosási fázis szakította meg. A megfelelő időközönként vett vérmintákban CBD- és THC-mennyiséget határozták meg. A 2 mg/ttkg-os adag után már markánsabb átlagos szérumkoncentrációt (51 ± 14 ng/ml) mértek, mint a korábban említett vizsgálatok során, amely körülbelül két és fél óra (2,4 ± 1,1 óra) alatt alakult ki a beadást követően. Eredményeik alapján valószínűsíthető, hogy lovak vérében viszonylag biztos plazmakoncentráció alakul ki a kezelés harmadik napja környékére. A terminális felezési idő körülbelül 10 óra volt. A THC szintén mindkét dózis után detektálható mennyiségben jelent meg a vérben. Az állatok a nagyobb (2 mg/ttkg) dózist is jól tolerálták, tünetekben megnyilvánuló mellékhatást nem figyeltek meg a vizsgálat időtartama alatt. A szerzők további, a CBD farmakokinetikájára irányuló vizsgálatok elvégzését sürgetik, amelyek során rövidebb időközökkel alkalmazott és nagyobb dózisú CBD kezeléseket elemeznének [7].

Yocom és mtsai tizenkét lovon vizsgálták a CBD farmakokinetikáját, rövidtávú biztonságosságát, ill. a különböző orális dózisok (1, ill. 3 mg/ttkg) alkalmazását követően az ízületi folyadékban mérhető CBD-koncentrációt. A projekt első felében egyszeri dózis után végeztek CBD-plazmaszintmérést. A 3 mg/ttkg CBD-olaj beadása után a maximális plazmakoncentráció 19,9 ± 15,6 ng/ml volt, amely kisebb a korábbi tanulmányban leírt 2 mg/ttkg adagban etetett „full-spektrum” CBD-pellettal elért értéknél (51 ± 14 ng/ml). Ez szintén a pelletált forma alkalmazása felé billenti a mérleg nyelvét. A második projektben az első csoport 0,5 mg/ttkg, a második pedig 1,5 mg/ttkg CBD-t kapott napi kétszer, 6 héten keresztül.

***Iv. beadást követően
gyorsabb a felezési
idő, mint po.
alkalmazás esetén***

Az ízületi folyadékban mérték a CBD koncentrációját, amely tizenkettőtől nyolc ló esetében volt kimutatható [8].

Egy friss kutatásban a CBD farmakokinetikáját, biológiai hasznosulását és farmakológiai hatását vizsgálták idős lovakban. Tudásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, amelyben iv. adtak be dimetil szulfoxidban (DMSO) hígított CBD-port lovaknak. A kísérlet időtartama alatt nem számoltak be mellékhatásról. Vérépet, ill. alap biokémiai vizsgálatot is végeztek, de nem találtak szignifikáns eltérést a vizsgált paraméterekben [9]. A CBD felezési ideje rövidebb volt (oralis esetén 7, míg iv. készítménynél 3 óra), mint a korábbi tanulmányokban. Ezt a különbséget a szerzők a különböző gyógyszerformákkal magyarázták. A korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan a CBD-metabolitok közül a 7-hidroxi-kannabidiol igen kis értéket ért el és koncentrációja hamar a kimutathatósági határ alá csökkent a plazmában. A domináns metabolit a lovak vérében a 7-karboxi-kannabidiol volt, ami még 11 nappal is kimutatható maradt az egyszeri beadást követően. Maga az anyamolekula (CBD) 24 órával mind az iv., mind pedig a szájon át történő beadás esetén sem volt kimutatható a vérben. A CBD biológiai hasznosulása körülbelül 8% volt. Kutyaiban korábban 13 és 19%-os hasznosulást írtak le. Meglátásuk szerint a gyenge biológiai hasznosulás egyik oka a jelentős preszisztémás elimináció. Emelett befolyással lehet a hasznosulásra a gyomor-bélrendszer teltsége, a pH-változások, a felszívásra alkalmas területek, a fehérjékhez való kötődés mértéke, a ló emésztőszervrendszerére jellemző enzimek, ill. jelen tanulmány esetén a lovak idős kora is [9].

A CBD FŐBB INDIKÁCIÓI LOVAKBAN

STRESSZOLDÓ, NYUGTATÓ, ANXIOLITIKUS HATÁS

A lovak viselkedészavarai mind a verseny-, mind pedig a hobbicélú lovassportban központi szerepet töltenek be. Kezelésük a ló tartó és állatorvos számára is kihívást jelent. Egy nyugtalan, ijedős, esetenként túlzottan agresszív ló önmagára és környezetére is veszélyt jelenthet, ill. értéke is csökken, hiszen lovagolhatóságát, kezelhetőségét, ill. egészségét (pl.: lovak gyomorfekély-szindrómája, sérülések) is befolyásolhatja. A lovak természetüknél fogva menekülő állatok, így gyakran viselkednek nyugtalanul számukra új, ismeretlen szituációkban, főleg fajtársaik jelenlétének hiányában [10]. Minden olyan tevékenység, ami kizökkenti az állatot a megszokott körülményeiből, mint pl. a költöztetés, az állatorvosi beavatkozás, versenyre, bemutatóra szállítás, stb. stresszfaktort jelent a lovak számára. Sok ló képes alkalmazkodni az új helyzetekhez, ill. sokszor a megfelelő nevelés is segít, azonban egyes állatok, akár a megfelelő képzés és bánásmód esetén is egész életük során kezelhetetlenek maradhatnak bizonyos szituációkban, ezáltal veszélyessé válva a környezetükre és önmagukra is [10].

A tulajdonosok körében egyre nő az igény, hogy CBD-tartalmú termékeket alkalmazzanak nyugtatásra lovak szállítása, nyírása, rehabilitációs munka, új környezethez való szoktatása, állatorvosi vagy körmölési, patkolási munkákhoz. Anekdotális adatok alapján a legtöbb lónál (átlagosan 545 kg) 80–125 mg CB-olaj vagy paszta beadása után 20–30 perccel jelentkezik a hatás, amely körülbelül 8–12 órán keresztül tart [10], azonban ezeket az adatokat jelenleg tudományos publikáció nem támasztja alá.

DRAEGER és mtsai a CBD lovak reaktivitására és mozgására gyakorolt hatását vizsgálták. A vizsgálatban tizenhét Quarter Horse heréltet vontak be (kontrollcsoport, $n = 8$, kezelt csoport $n = 9$). A kezelt csoport tagjai napi egyszer 100 mg CBD-pelletet kaptak hat héten át. Ez egy átlagos 500 kg-os ló esetén 0,2 mg/ttkg dózisnak felel meg. A reaktivitást az idegentárgytesztrel, a mozgást pedig egy analízáló program segítségével vizsgálták. A kezelt lovak kisebb mértékű reaktivitást mutattak a kontrollcsoportéhoz képest [11]. Ez az eredmény arra enged

***A lovak gyakran
viselkednek nyugtalanul
számukra új, ismeretlen
szituációkban***

következtetni, hogy a CBD-kiegészítés hozzájárulhat a lovak nyugtatásához, a kutatás során azonban nem vizsgálták a CBD felszívódásának mértékét, és nem mértek plazmaszintet. A korábbi vizsgálatok alapján a 0,2 mg/ttkg dózis valószínűleg nem alakít ki elégséges plazmakoncentrációt ahhoz, hogy a terápiás hatás kialakuljon, a kutyákban végzett kísérletekben megállapított hatékony plazmaszinthez képest.

FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS ÉS GYULLADÁSCSÖKKENTÉS

Osteoarthritis

Az akár több ízületet is érintő osteoarthritis egy gyakori elváltozás főleg középkorú-idősebb lovakban. A leggyakoribb terápiás megoldások közé tartozik a szisztémás gyulladáscsökkentők (főleg nem-szelektív vagy COX-2-szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentők) adása, helyileg az érintett ízület kezelése (kortikoszteroidok, hyaluronsav, stb.), ill. a szájon át alkalmazott takarmánykiegészítők (pl.: glükózamin, kondroitin-szulfát stb.) etetése [10]. Az ízületek egészségét szolgáló takarmánykiegészítők mennyisége exponenciálisan nőtt a piacon az elmúlt 10 évben. Ez nagy valószínűséggel annak köszönhető, hogy a nem-szteroid gyulladáscsökkentő, ill. glükokortikoid-tartalmú gyógyszereken kívül nincs igazán más gyulladáscsökkentő potenciállal rendelkező termék [10]. A nem-szteroid gyulladáscsökkentők hosszú időtartamú alkalmazása lovakban könnyen alakít ki gyomorfekélyt, ill. vesekárosodáshoz vezethet [10, 12]. Az ízületek ismételt helyi kezelése kortikoszteroidokkal károsítja a porcot, ill. azok hatékonysága is csökkenhet [10, 13]. Az arthritis kórfejlődésében kiemelt szerepet töltenek be a gyulladással citokinek. Más fajokon végzett korábbi kísérletek alapján feltételezhető a CBD gyulladáscsökkentő hatása. GAMBLE és mtsai egyéb gyulladáscsökkentő terápia mellett kiegészítésként alkalmaztak CBD-t osteoarthritisben szenvedő kutyáknál, amellyel mérhető javulást értek el [16]. A CBD alkalmazása lovak ízületet érintő megbetegedéseinek terápiájában szintén egy kiemelten előremutató kutatási terület.

Savós patairha-gyulladás

A savós patairha-gyulladása (laminitis) egy szintén gyakori megbetegedés a lovaknál. Habár a kiváltó ok eltérő lehet (pl.: metabolikus szindróma, Pituitary pars intermedia dysfunction – Cushing-kór, sérülés, stb.), a laminitis mindig erős fájdalommal jár [10]. Heveny szakaszában központi szerepet tölt be a megnövekedett COX-enzimexpresszió, leukocytá-migráció, ill. a gyulladással citokinek nagy mennyiségű termelődése. A laminitis ezek mellett neuropatikus fájdalommal is jár [14], ezért menedzselése nagy kihívás az állatorvosok számára. A betegség gyakran vezet kontrollálhatatlan fájdalomhoz, majd eutanáziához [10, 15, 16]. Kezelésében leggyakrabban a nem-szteroid gyulladáscsökkentőket, gabapentint, pentoxifillint, a lábvégek hűtését, patagipszet és/vagy a korrektív patkolást alkalmazzák [10]. A nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek közül pl. a fenilbutazon vagy a flunixin meglumin nem csak a gyulladáscsökkentő potenciáljuk miatt képesek a fájdalmat csillapítani, hanem a centralis szenzoros neuronokon kifejtett gátló hatásukon keresztül is [14]. A korábban leírtak alapján az endokannabinoidok gyulladáscsökkentő, ill. neuropatikus fájdalomcsillapító hatását feltételezik. Ezen tulajdonságoknak köszönhetően alkalmas alternatívaként szolgálhat a savós patairha-gyulladásos eseteknél [10], amit jelenleg csupán egy esetleírás támaszt alá. Egy 9 éves melegvérű kancánál laminitist diagnosztizáltak egy súlyos fertőző betegséget követően. A patacsont mindkét első lábon súlyos mértékben rotálódott. A kanca 500 mg CBD-tartalmú pasztát kapott naponta 6 héten keresztül, majd 250 mg CBD-pasztát további 4 hétig. A kezelés megkezdése előtt a lónak erős fájdalmai voltak és nem volt mozgatható. Három nappal a CBD-terápia megkezdése után a kanca általános állapota szignifikáns javulást mutatott, mozgása és étvágya javult. A megfelelő kezelés és korrektív patkolás után a kanca sántaságmentesen tért vissza a munkába [10].

A CBD alkalmazása lovak ízületet érintő megbetegedéseiben egy fontos kutatási terület

Egy súlyos laminitisben szenvedő kanca CBD-kezelés hatására három nap alatt jelentős javulást mutatott

Bélgyulladás

A kólika szintén egy igen gyakori, hasi fájdalommal járó kórkép. Lovak ileumában immunhisztokémiai módszerekkel már kimutatásra kerültek kannabinoid-receptorok. Ezek jelenléte fontos szerepet játszhat a gyomorbélrendszeri gyulladással kapcsolatos folyamatok és a visceralis fájdalom kezelésében kannabinoidokkal. [17]

A lovakban előforduló gyulladással járó bélbetegségek gyógykezelésében a CBD szintén ígéretes hatóanyagként tűnik. Egy már korábban említett metaanalízisben humán, ill. rágcsálócolitises eseteket vizsgáltak. Adataik alapján a kannabinoidok képesek a gyulladást csökkenteni a bélrendszerben és javítják a prognózist [10]. Ezen felül több tanulmány is született, amely a CBD gyulladáscsökkentő hatását támasztja alá kutyák, ill. emberek esetében [18, 19], ugyanakkor a lovakon végzett kísérletben nem figyeltek meg csökkenést a gyulladással járó biomarkerek vizsgálatakor. A szerzők szerint nagyobb adag vagy a gyógyszerforma, ill. a beadás módjának változtatásával az eredmények javíthatók lehetnek [5].

Mechanikus allodynia

ELLIS és CONTINO egy quarter horse kanca mechanikus allodynia (fájdalmat nem okozó ingerre adott fájdalmas válaszreakció) sikeres kezelését írták le kannabidiollal. A kanca tünete hyperaesthesia volt a mar-, ill. válltájékon. Az érintett tájék érzékenységének kivételével a fizikális, idegrendszeri, ill. sántaságvizsgálat során nem tapasztaltak kóros elváltozást. A nyak- és melltájék röntgen-, ill. ultrahangvizsgálata is negatív eredménnyel zárult. Gyomortükrözést nem végeztek. A gabapentinnel, magnéziummal és E-vitaminnal, prednisolonnal, majd akupunktúrával történő gyógykezelés sikertelensége után kezdték meg a CBD alkalmazását. Napi kétszer 250 mg CBD-port etettek takarmányba keverve. Ez napi kétszer 0,5 mg/ttkg dózisnak felel meg egy átlagos 500 kg-os ló esetén. A tünetek a beadást követő 36 óra után enyhültek, majd megszűntek. Hatvan nappal később a dózist a felére csökkentették, ami egy napon belül a tünetek visszatéréséhez vezetett. Az eredeti dózis (napi 2 × 250 mg) visszaállítását követően a tünetek újra megszűntek és a dózis fokozatos csökkentése (két hónap alatt napi 1 × 150 mg-ra) mellett a ló szinte tünetmentes maradt [20]. Az esettanulmányban alkalmazott dózis (2 × 0,5 mg/ttkg) a korábban leírt farmakokinetikai vizsgálatok alapján elvileg nem alakít ki a terápiás hatás kiváltásához elegendő plazmaszintet, azonban ez a kívánt hatás elérése szerint is változhat, hiszen lehetséges, hogy a szervrendszerek között is különbség van a kannabinoid-receptorok mennyiségében. Lehetséges, hogy az idézett tanulmányban a kívánt hatás azért alakult ki, mert a bőrben több receptor fejeződik ki, ill. a kannabinoidok lipofil jellegéből feltételezhető, hogy hosszabb alkalmazás esetén akkumulálódnak a szövetekben. Ezen felvetések bizonyítására további kísérletek elvégzése szükséges.

Mechanikus allodynia esetén is sikerrel alkalmazták a CBD-kezelést egy esettanulmányban

SEBGYÓGYULÁS, HELYI ALKALMAZÁS

Egy lovakon végzett vizsgálatban a CBD sebgyógyulásra gyakorolt hatását vizsgálták. Az 1%-os CBD-t manukamézzel vegyítve alkalmazták topikálisan. A végtagon műtétileg ejtett sebet bélsárral szennyezték, majd ezeket a sebgyógyulásig eltérő módon kezelték. Az első csoportban CBD-vel vegyített manukamézzel, a második csoportban csak manukamézzel, a harmadik csoportban pedig steril Salsol-oldattal, de nem találtak szignifikáns különbséget a három csoport között a sebgyógyulás mértékében (sebméret, napi gyógyulási arány, teljes sebgyógyulási idő) [21].

BIZTONSÁGOS ALKALMAZHATÓSÁG, TOXICITÁS ÉS DOPPING

A marihuana-toxikózis társállatok esetében viszonylag gyakori és leginkább a THC-tartalommal hozható összefüggésbe

A marihuana-toxikózis társállatok esetében viszonylag gyakori, és általában a pszichoaktív potenciállal rendelkező THC-vel hozható összefüggésbe [22]. A legtöbbször kutyákkal kapcsolatban jelentettek mérgezést [22, 23], de ilyen jellegű eseteket leírtak már macskában, ill. egyéb társállatban is [22–26], amelyekben a leggyakrabban előforduló tünetek az inkontinencia, zavartság, ataxia, letargia, hyperaesthesia és a bradycardia voltak [23]. Az esetek túlnyomó többségében a THC-hatóanyagot tartalmazó, ehető termékek állnak a mérgezések hátterében [23].

Lóban a marihuána okozta mérgezések dokumentációja igen hiányos [22]. A szerzők tudomása szerint 1951-óta a tudományos irodalomban nem jelent meg lovak mérgezését leíró tanulmány [24]. Halálos kimenetelű mérgezés az állatorvosi praxisban ritkán fordult elő. Egy ló esetében súlyosfokú kólikát okozott, amely elhulláshoz vezetett, de boncolás nem történt [26], továbbá egy 1950-ben megjelent cikkben írtak le hirtelen halált lovakban, ill. öszvérekben nagy mennyiségű *Cannabis indica* elfogyasztását követően [24].

Egy nemrégiben megjelent esettanulmány egy nyolcéves kanca és egy húsz éves mén számára marihuánamérgezését írja le. A területen legálisan, humán fogyasztásra termelték marihuánát. Mindkét állatot kézből etették meg körülbelül 5 gramm friss növényvel. Ez a kanca számára esetében körülbelül 11,1 mg/ttkg, míg a ménnél 12,6 mg/ttkg kannabisznövényt jelentett. A tünetek a kanca esetében 24–36, a ménnél 72 órával a felvétel után jelentkeztek. Mindkét számarnál letargia és depresszió volt a vezető tünet, de a kanca számára esetén ez ataxiával, enyhe kólikás tünetekkel, tachypneával és csökkent nyelvtónussal egészült ki. Mindkét állat véréből THC jelenléte volt kimutatható nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás módszerrel. A kanca számára vérében másfélszer nagyobb koncentrációban (53,3 ng/ml) volt jelen a THC a mén számaréhoz (35 ng/ml) képest, amely magyarázatul szolgálhat a súlyosabb tünetekre. CBD nem jelent meg kimutatható mennyiségben az állatok vérében. A szamarak tünetei 24 órával a kórházba érkezést követően szupportív terápiára megszűntek [24].

A lovaknál, tünetekben is megnyilvánuló marihuánamérgezés kezelésére nincs tudományosan alátámasztott kezelési javaslat, és csak a tünetek enyhítésére irányuló szupportív terápia javasolt. A gyomormosással, ill. orálisan aktív szén, és hashajtó szerek adásával csökkenthető a felszívódás mértéke, ezáltal a tünetek erőssége [24].

A májenzimaktivitás-változások vizsgálata kiemelten fontos lehet a CBD esetleges májkárosító hatásának feltérképezésében. Szintén fontos kutatási téma a máj egyéb enzimszisztemekre gyakorolt hatása is, hiszen pl. a CYP-450- (citokróm P450) enzimszisztem befolyásolása hatással lehet a vele esetlegesen egyszerre alkalmazott gyógyszerek (pl.: nem-szteroid gyulladáscsökkentők) lebontására.

Több, kutyákon végzett kísérletben emelkedést figyeltek meg az alkalikus foszfatáz (ALP) enzim szintjében nagyobb adagok esetén [18, 27, 28]. Az egyik, lovakban végzett farmakokinetikai vizsgálat során is emelkedett májenzimaktivitást tapasztaltak, azonban ez egy egyednél sem lépte át a fiziológiás felső határt [2].

Egy egerek máján végzett kísérletben kimutatták, hogy a kezdeti CBD-terápia csökkentette bizonyos enzimek (CYP-450), hexobarbital-hidroxiláz, eritromicin-N-demetiláz, 6- β -tesztoszteron-hidroxiláz) aktivitását. A CYP-450 esetén az látszott, hogy a kezdeti CBD-dózis legalább egy izoenzim működését inaktíválta, azonban az ismételt adagolás esetén olyan izoenzimek indukálódtak, amelyek ellenálltak az újbóli inaktívációnak [29].

Egy tanulmányban azt vizsgálták, hogy a naponta szájon át adagolt CBD okoz-e a lovakban szedációt, ataxiát vagy egyéb változást az egészségügyi paramétereikben (vérhematológia és biokémiai paraméterek, klinikai alapértékek, testsúly).

Lóban és számarban is leírtak már marihuánamérgezést

A májenzimaktivitás-változások vizsgálata kiemelten fontos lehet a CBD esetében is

**A hosszan tartó
CBD-terápia igen
költséges lehet a
tulajdonos számára**

**A kannabinoidok
tiltott hatóanyagok
számítanak a
lóversenysportban**

**Lovakban a CBD
hatékonyságának
bizonyítását célzó
tudományos kísérle-
tek elvégzése
egyre sürgetőbb**

A 20 egészséges telivér lovat 56 napon keresztül monitorozták. A szedáció és ataxia mértékét hetente vizsgálták egy standardizált pontozórendszer alapján. A kezelt csoport 150 mg CBD-t tartalmazó pelletet, míg a kontrollcsoport CBD-mentes tápot kapott. Mellékhatást nem figyeltek meg az állatoknál, valamint az egészségügyi paraméterek, ill. a szedáció és ataxia mértékében sem találtak különbséget a két csoport között [30].

Lovak esetében nagy dózisu THC hatását tudomásunk szerint nem vizsgálták az esetleges nem kívánatos mellékhatások, mint az ataxia, idegrendszeri rendellenességek, nyugtalanság fokozódása, ill. a jogi szabályozás miatt. Ugyanakkor korábban egerekben leírták a THC és a CBD közötti szinergista hatást [31], így súlyos fokú fájdalommal járó megbetegedések esetén elméletileg érdemes lehet a CBD mellett a kezelést THC-vel is kiegészíteni [10], bár hazánkban a szigorú jogi szabályozások miatt ez jelenleg nem megoldható. Említést érdemel, hogy hasonlóan az emberekhez, állatok esetében is kialakulhat tolerancia a THC-vel szemben, így a dózis emelése válhat szükségessé [10]. Emellett a hosszan tartó CBD-terápia igen költséges lehet a tulajdonos számára. A CBD-dózis csökkenthető egy kevés THC-kiegészítéssel, így téve költséghatékonyabbá a kezelést [10].

A legtöbb, versenyeket felügyelő szövetség doppingvizsgálat esetén kannabinoidok kimutatására irányuló vizsgálatokat is végeztet, ugyanis a kannabinoidok tiltott hatóanyagok számítanak a versenysportban. Erre a tulajdonosok figyelmét javasolt felhívni. A korábban ismertetett vizsgálatok alapján körülbelül hét nap szükséges a CBD kiürüléséhez. Ezen kiürülési időn a dózis növelése, ill. a többszöri alkalmazás változtathat, de ennek pontosítására további vizsgálatok elvégzésre van szükség [10].

MEGVITATÁS

Az elmúlt három évtizedben világszerte rohamosan nő a természetes, gyógynövényekből származó hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek, kiegészítők iránti kereslet [32], mind a tulajdonosok mind az állatorvosok körében. A növényeket emberemlékezet óta alkalmazzák a gyógyászatban [33], azonban használatuk legtöbbször anekdotikus, tapasztalati alapon történik, és hiány van a készítmények hatásfokát alátámasztó tudományos alapokon nyugvó értekezésekből [34].

A fájdalomcsillapításban elsődlegesen alkalmazott gyógyszerek, mint a nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek vagy kortikoszteroidok, súlyos, gyomor-bélrendszert, májat és vesét érintő mellékhatásokat válthatnak ki hosszútávú alkalmazás során [10, 12, 35]. A lovak viselkedészavarai, nyugtalansága, esetenként agresszivitása, nem csupán a lótulajdonosok, trénerok, állatorvosok életét nehezíti meg, hanem akár életet veszélyeztető helyzetet is teremthet, valamint a ló egészségügyi károsodásához is vezethet (pl.: lovak gyomorfekéli-szindrómája, sérülések). A lóasztma egy igen elterjedt betegség, kezelése igen összetett és rengeteg kihívást rejt, mind a lótartó, mind pedig az állatorvos számára. Korábbi, más fajokon végzett kísérletek alapján feltételezhetjük, hogy az endocannabinoid-rendszeren keresztül számtalan lehetőség nyílik a felsorolt problémakörök megoldására, mérséklésére és ezáltal a lovak életminőségének javítására, épp ezért lovakban a CBD hatékonyságának bizonyítását célzó tudományos kísérletek elvégzése egyre sürgetőbb, azonban az eddigi tanulmányok alapján további farmakokinetikai vizsgálatok szükségesek.

Kérdéses ugyanis, hogy várhatjuk-e lovak esetében a terápiás hatás kialakulását az eddig mért CBD-plazmakoncentrációk alapján, hiszen a korábban elért legnagyobb érték alig haladta meg az 50 ng/ml-t. Kuttyák esetén 200 és 800 ng/ml közé helyezik a szükséges koncentrációt.

Az eddigi kutatások alapján elmondható, hogy az 1–2 mg/ttkg CBD beadását követően a hatóanyag detektálható mennyiségben jelenik meg a lovak plazmá-

Lovak esetén még nem határoztak meg ténylegesen terápiás plazmakoncentrációt

A szájon át beadott CBD-olajnak nagyon gyenge a biológiai hasznosulása

Az alkalmazott gyógyszerforma, valamint a választott termék is nagyban befolyásolhatja az elért CBD-plazmaszintet

jában. Egyelőre lovak esetén még nem határoztak meg ténylegesen terápiás plazmakoncentrációt, így a CBD gyenge biológiai hasznosulása nem feltétlenül jelent rossz hatékonyságot [9]. Fontos azt is megjegyezni, hogy hatékonyság szempontjából a terápiás cél is központi szerepet játszik, hiszen pl. a fajok, valamint egyedeken belül a szervrendszerek között is eltérő lehet a kannabinoidtípusú, ill. kannabinoidokhoz köthető receptorok eloszlása, így lehetséges, hogy bizonyos esetekben alacsonyabb plazmaszint is kiválthat jótékony hatást [20].

A korábbi tanulmányok alapján megfigyelhető, hogy az alkalmazott dózis növelésével a CBD plazmakoncentrációja is növekszik. Lovakban eddig kutatási körülmények között alkalmazott legnagyobb CBD-dózis (3 mg/ttkg) nem okozott detektálható mellékhatást a kezelt állatonál, habár májenzimaktivitás emelkedést mértek, azonban ez nem lépte át a fiziológiás értékeket [2, 8].

Fontos szempont még a beadott dózis mellett a hatóanyag biológiai hasznosulása, hiszen hiába növeljük a dózist, ha az nem szívódik fel vagy oszlik meg megfelelően a szervezetben. Lovak esetében több gyógyszercsoportnál is jellemző, hogy szájon át történő adagolás után rossz a felszívódás, gyenge a biológiai hasznosulás. Ennek oka lehet az alacsony gyomor pH, a lassú gyomorbélrendszeri tranzitidő, ill. a gyógyszerek béltartalomhoz való kötődése. Az eddigi vizsgálatok közül a legmagasabb plazmakoncentrációt (C_{max} : 51 ± 14 ng/ml) egy pelletált készítmény abrakba keverésével tudták elérni. Érdekes kiemelni azt a kísérletet is, ahol CBD-olajat alkalmaztak és a készítményt a nyálkahártyára juttatták. A nyálkahártyán keresztüli felszívódás és ezáltal az előző közleményünkben említett „first pass” hatás [1, 36], vagyis, hogy az orálsan beadott hatóanyag egy része a bélben, ill. a májban azelőtt metabolizálódik, hogy elérné a szisztémás keringést, ezáltal csökken a hatóanyag biológiai hozzáférhetősége [37] elkerülésével a beadott alacsony dózishoz (0,1 mg/ttkg) képest egy igen markáns plazmakoncentrációt (C_{max} : 27,2 (13-53,9) ng/ml) tudtak elérni [6]. Ebben a tanulmányban „full spektrum” CBD-olajat alkalmaztak, amely felveti a kérdést, hogy a jelenlévő egyéb anyagok (más kannabinoidok, terpének, flavonoidok) befolyásolják-e a kialakuló CBD-plazmaszintet.

Számos készítményforma rendelkezésére áll a lótulajdonosok számára: paszta, por, pellet, ill. olaj, csak hogy néhányat említsünk, azonban a piacon megtalálható tengernyi termék közül viszonylag kevés esett át költséges minőségi kontrollon [5]. Egy viszonylag friss tanulmány rávilágít ennek hiányára, hiszen a termékek CBD-tartalma a detektálási határ alattitól ($<0,19$ $\mu\text{g/g}$) egészen a 8,410 $\mu\text{g/g}$ -ig változhat [38]. A következetesség és az ellenőrzés hiánya a gyártásban szinte lehetetlenné teszi a termékek megfelelő adagolását [35].

Mindezek alapján látható, hogy a megválasztott dózis mellett a beadás módja és az alkalmazott gyógyszerforma, valamint a választott termék is nagyban befolyásolhatja az elért CBD-plazmaszintet.

IRODALOM

1. Wermer K, Cserhalmi D, Tokareva M, Korbacska-Kutasi O (2022) A kannabidiol (CBD) alkalmazása a lógyógyászatban: 1. rész: Irodalmi összefoglaló. *Magy Állatorvosok Lapja* 144:13
2. Jones K, Thomas E, Porr S (2019) Cannabidiol (CBD) supplementation in horses: A pilot study. *Posters-at-the-Capitol*
3. Cohen L, Jones T, Guay K, Smith WB, Nichols J, Elwonger F (2021) 62 Evaluation of oral supplementation of cannabidiol (CBD) in horses. *J Equine Vet Sci* 100:103525. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103525>
4. Hill E, Bryne W (2021) 135 Safety and behavioural effects of cannabidiol applied as an oral administration in horses. *J Equine Vet Sci* 100:103598. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103598>
5. Ryan D, McKemie DS, Kass PH, Puschner B, Knych HK (2021) Pharmacokinetics and effects on arachidonic acid metabolism of low doses of cannabidiol following oral administration to horses. *Drug Test Anal* 13:1305–1317. <https://doi.org/10.1002/dta.3028>
6. Heather AD (2019) Novel Analgesics and the Impact of Route of Administration in the Horse. pp 164–187
7. Williams MR, Holbrook TC, Maxwell L, Croft CH, Ientile MM, Cliburn K (2021) Pharmacokinetic Evaluation of a Cannabidiol Supplement in Horses. *J Equine Vet Sci* 110:103842. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103842>
8. Yocom AF, O'Fallon ES, Gustafson DL, Contino EK (2022) Pharmacokinetics, Safety, and Synovial Fluid Concentrations of Single- and Multiple-Dose Oral Administration of 1 and 3 mg/kg Cannabidiol in Horses. *J Equine Vet Sci* 103933. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2022.103933>
9. Turner SE, Knych HK, Adams AA (2022) Pharmacokinetics of cannabidiol in a randomized crossover trial in senior horses. *Am J Vet Res* 83:ajvr.22.02.0028. <https://doi.org/10.2460/ajvr.22.02.0028>
10. Luedke C, Wilhelm T (2021) Cannabinoids in Equine Medicine. In: Cital S, Kramer K, Hughston L, Gaynor JS (eds) *Cannabis Therapy in Veterinary Medicine*. Springer International Publishing, Cham, pp 295–305
11. Draeger A, Thomas E, Jones K, Godwin P, Davis A, Porr S (2021) 81 Cannabidiol in the horse: Effects on movement and reactivity. *J Equine Vet Sci* 100:103544. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103544>
12. Sánchez-Aparicio P, Florán B, Rodríguez Velázquez D, Ibanco-vichi JA, Varela Guerrero JA, Recillas S (2020) Cannabinoids CB2 Receptors, One New Promising Drug Target for Chronic and Degenerative Pain Conditions in Equine Veterinary Patients. *J Equine Vet Sci* 85:102880. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.102880>
13. McLWRAITH CW (2010) The use of intra-articular corticosteroids in the horse: What is known on a scientific basis? *Equine Vet J* 42:563–571. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00095.x>
14. Hopster K, Driessen B (2021) Pharmacology of the Equine Foot: Medical Pain Management for Laminitis. *Vet Clin N Am, Equine Pract* 37:549–561 <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2021.08.004>
15. Pollard D, Wylie CE, Newton JR, Verheyen KLP (2020) Factors associated with euthanasia in horses and ponies enrolled in a laminitis cohort study in Great Britain. *Prev Vet Med* 174:104833. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.104833>
16. Hopster K, van Eps AW (2019) Pain management for laminitis in the horse. *Equine Vet Educ* 31:384–392. <https://doi.org/10.1111/eve.12910>
17. Galiazzo G, Tagliavia C, Giancola F, Rinnovati R, Sadeghinezhad J, Bombardi C, Grandis A, Pietra M, Chiocchetti R (2021) Localisation of Cannabinoid and Cannabinoid-Related Receptors in the Horse Ileum. *J Equine Vet Sci* 104:103688. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103688>
18. Gamble L-J, Boesch JM, Frye CW, Schwark WS, Mann S, Wolfe L, Brown H, Berthelsen ES, Wakshlag JJ (2018) Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Front Vet Sci* 5: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>
19. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS (2006) Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 45:50–52. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei183>
20. Ellis KL, Contino EK (2021) Treatment using cannabidiol in a horse with mechanical allodynia. *Equine Vet Educ* 33: <https://doi.org/10.1111/eve.13168>
21. McIver V, Tsang A, Symonds N, Perkins N, Uquillas E, Dart C, Jeffcott L, Dart A (2020) Effects of topical treatment of cannabidiol extract in a unique manuka factor 5 manuka honey carrier on second intention wound healing on equine distal limb wounds: a preliminary study. *Aust Vet J* 98:250–255. <https://doi.org/10.1111/avj.12932>
22. Iffland K, Grotenhermen F (2017) An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis Cannabinoid Res* 2:139–154. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0034>
23. Amissah RQ, Vogt NA, Chen C, Urban K, Khokhar J (2021) Prevalence and Characteristics of Cannabis-induced Toxicoses in Pets: Results from a Survey of Veterinarians in North America. 2021.12.14.472663
24. Fitzgerald AH, Magnin G, Pace E, Bischoff K, Pinn-Woodcock T, Vin R, Myhre M, Comstock E, Ensley S, Coetzee JF (2022) Marijuana toxicosis in 2 donkeys. *J Vet Diagn Invest* 104063872110642. <https://doi.org/10.1177/10406387211064269>
25. Girling SJ, Fraser MA (2011) Cannabis intoxication in three Green iguanas (*Iguana iguana*). *J Small Anim Pract* 52:113–116. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.01017.x>
26. Donaldson CW (2002) Marijuana exposure in animals. *Vet Med* 437–439
27. McGrath S, Bartner LR, Rao S, Packer RA, Gustafson DL (2019) Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc* 254:1301–1308. <https://doi.org/10.2460/javma.254.11.1301>
28. McGrath S, Bartner LR, Rao S, Kogan LR, Hellyer PW A (2019) Report of Adverse Effects Associated With the Administration of Cannabidiol in Healthy Dogs. *Am J Holistic Vet Med Assoc* 52
29. Bornheim LM, Correia MA (1989) Effect of cannabidiol on cytochrome P-450 isozymes. *Biochem Pharmacol* 38:2789–2794. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(89\)90432-2](https://doi.org/10.1016/0006-2952(89)90432-2)
30. St. Blanc MP, Chapman AM, Keowen ML, Garza F, Liu C-C, Gray L, Andrews FM (2022) Effects of a supplement containing Cannabidiol (CBD) on sedation and ataxia scores and health. *J Equine Vet Sci* 104085. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2022.104085>
31. King KM, Myers AM, Soroka-Monzo AJ, Tuma RF, Tallarida RJ, Walker EA, Ward SJ (2017) Single and combined effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain. *Br J Pharmacol* 174:2832–2841. <https://doi.org/10.1111/bph.13887>
32. Ekor M (2014) The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol* 4:177. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>

33. Smith-Schalkwijk MJ (1999) Veterinary phytotherapy: an overview. *Can Vet J* 40:891–892
34. Elghandour MMY, Reddy PRK, Salem AZM, Reddy PPR, Hyder I, Barbabosa-Pliego A, Yasaswini D (2018) Plant bioactives and extracts as feed additives in horse nutrition. *J Equine Vet Sci* 69:66–77
35. Mercer MA, Davis JL (2021) Cannabinoids in veterinary medicine: Is there evidence to support the trend? *Equine Vet Educ* 33:177–179. <https://doi.org/10.1111/eve.13199>
36. De Briyne N, Holmes D, Sandler I, Stiles E, Szymanski D, Moody S, Neumann S, Anadón A (2021) Cannabis, Cannabidiol Oils and Tetrahydrocannabinol—What Do Veterinarians Need to Know? *Animals* 11:892. <https://doi.org/10.3390/ani11030892>
37. Doherty MM, Pang KS (1997) First-Pass Effect: Significance of the Intestine for Absorption and Metabolism. *Drug Chem Toxicol* 20:329–344. <https://doi.org/10.3109/01480549709003891>
38. Meng Q, Buchanan B, Zuccolo J, Poulin M-M, Gabriele J, Baranowski DC (2018) A reliable and validated LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of 4 cannabinoids in 40 consumer products. *PLoS ONE* 13:e0196396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196396>

Közlésre érke.: 2023. jan. 3.

Innovation at the
University of Veterinary
Medicine, Budapest

C. Pribenszky^{1*}

Z. Buzási²

Á. Jerzsele³

1. Állatorvostudományi Egyetem,
Állathigiéniai, Állomány-
egészségtani Tanszék és Mobilklinika,
H-1078, Budapest István u. 2.

*e-mail: pribenszky.csaba@univet.hu

2. Állatorvostudományi Egyetem,
Innovációs és Pályázati Igazgatóság

3. Állatorvostudományi Egyetem,
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék

Innováció az Állatorvostudományi Egyetemen

Pribenszky Csaba^{1*}, Buzási Zoltán², Jerzsele Ákos³

ÖSSZEFOGLALÓ

Az Állatorvostudományi Egyetemen dedikált csapat foglalkozik az egyedi ötletek továbbvitelével, terméké/szolgáltatássá történő fejlesztésével és mindezek holdudvarával. Az innováció kapcsolódhat egy találmányhoz, de nem azonos azzal, ugyanis magában foglalja egy adott találmány, újítás, ötlet gyakorlati megvalósítását is. A jelen tanulmányban a szerzők összefoglalják az Egyetemen jelenleg zajló innovációs projektek nagy részét, amely gyógyszerfejlesztéstől az egyedi műtéti technikákon át a gyorstesztekgig sok területet lefed.

SUMMARY

The authors see innovation as one of the engines of progress at the University of Veterinary Medicine. Adopting and applying the research results, development, innovative products and therapeutic solutions of other groups is an innovative activity in itself and a mandatory element of the up-to date clinical services, as well as for applied and basic research, in order to approach world standards. In addition it is of fundamental importance that the ideas originating from within find their way, through research and development, and get the chance to turn into a product, therapy or service that can also be used in practice. The two directions can be closely related. Knowing the solutions and needs that exist on the market, as well as the latest research results and trends, is important in order to create new directions and new answers to solve a given problem. All of this has a reverse effect, too, the product ideas that blossom from within will also shape the collective knowledge.

The university structure is not traditionally geared towards product development and innovation. The activities of the University of Veterinary Medicine are mainly focusing on education, basic research, applied research and clinical services. The central element and goal of research work is the writing of publications, which serves to build the common knowledge base, as well as being a mandatory element and condition for advancement in the university research career. Patenting, years of targeted research and development supporting market needs and setting goals, business development that also takes university and inventor needs into account have not been specifically in the focus of the university research groups. However, the hundreds of active research projects at the university, as well as the countless ideas lying in the drawers, provide a solid basis for starting product, therapy, and service developments aimed at real market needs. The authors also review some original ideas being developed into drugs, unique surgical techniques or on-site in vitro tests.

Több tucat különböző leírás közelíti a szakirodalomban az *innováció* fogalmát és lényegét, számos tipizálása és felosztása létezik, mindezek ellenére még nem született minden igényt kielégítő definíciója. Meghatározásában segíthet, hogy a leírások közös eleme az ötletek vagy technológiák újdonságát, fejlesztését és terjesztését tárgyalja. Az innováció kapcsolódhat egy találmányhoz, de nem azonos azzal, ugyanis magában foglalja egy adott találmány gyakorlati megvalósítását is. Mindezek mellett nem minden innovációhoz szükséges új találmány. Holdudvarába tartozik pl. új gyártási eljárás bevezetése, ill. iparági vagy szervezeti átszervezés is.

Az "innováció" szónak egykor igen negatív volt a megítélése. PLATÓN és ARISZTOTELÉSZ nem szerette a szervezeti újításokat, mivel úgy vélték, hogy a szerveződés minden lehetséges formáját már felfedezték. A 4. század előtti Rómában a *novitas* és a *res nova* kifejezésekkel jellemezték az újítókat, de itt sem volt egyértelműen pozitív e szavak kicsengése. Mindenesetre ez a kifejezés épült be a következő évszázadokban az *innovo* szóba, ami már a megújításra, megújulásra utalt. Használták spirituális és politikai, anyagi és kulturális kontextusban is.

MACHIAVELLI „A herceg” című művében (1513) politikai környezetben ír az innovációról. Olyan stratégiaként ábrázolja, amelyet a herceg alkalmazhat, hogy megbirkózzon a folyamatosan változó világgal és a benne rejlő korrupcióval (1. ábra).



1. ÁBRA. NICCOLO MACHIAVELLI: *Il Principe* (eredeti kiadás)

FIGURE 1. NICCOLO MACHIAVELLI: *Il Principe* (original edition)

Innovációval illették az eredeti irányokhoz történő visszatérést is, amikor az emberek a változó idő által elrontott folyamatokat szerették volna a visszarendeződéssel megjavítani. MACHIAVELLI volt tán az egyetlen a 20. századig, aki pozitívan szólt az innovációról. A középkorban ugyanis ez a kifejezés a lázadás és eretnokség koramodern szinonimája volt. Az 1800-as években a kapitalizmust hirdető mozgalmak innovációnak

tekintették a szocializmust, és sok energiát fordítottak az ellene való munkára. A társadalmi innovációk terjedését (szocializmus, kommunizmus, államosítás, szövetkezeti társulások) a stabil rendszer, pénzpiac és a bankok elleni támadásnak tekintették.

Az innováció fogalma valójában csak a második világháború után vált népszerűvé. Ekkortól kezdtek technológiai termékinnovációról beszélni, és azt a gazdasági növekedés, valamint a versenylőny gondolatához kötni.

INNOVÁCIÓ AZ ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEMEN

Az Állatorvostudományi Egyetemen az innovációt a haladás egyik motorjának tekintjük. A fejlődésnek számtalan útja lehetséges. Más csoportok kutatásait, fejlesztéseit, innovatív termékeit és terápiás megoldásait adoptálni és alkalmazni a rendszerünkben már önmagában innovatív tevékenység, és kötelező eleme annak, hogy az egyetemi klinikai szolgáltatásaink, valamint az alkalmazott- és alapkutatásaink a világszínvonalat közelítsék. Mindezek mellett, noha nem szükségszerű, de alapvető fontosságúnak tartjuk azt, hogy a belülről eredő ötletek megtalálják az útjukat a kutatás-fejlesztés által, és megkapják az esélyt arra, hogy a gyakorlatban is használható termék, terápia vagy szolgáltatás válhasson belőlük. A két irány szorosan össze is függhet egymással. A piacon létező megoldások és igények, valamint a legújabb kutatási eredmények és trendek ismerete fontos ahhoz, hogy új irányok, új válaszok szülessenek egy adott probléma megoldására. Természetesen mindez visszafelé is hat, a belülről kivirágzó termékötletek is formálni fogják a kollektív tudást.

Az egyetemi struktúra hagyományosan nem a piaci fejlesztésre és innovációra van kihegyezve. Az Állatorvostudományi Egyetem tevékenysége is leginkább az oktatás, alapkutatás, alkalmazott kutatás, valamint klinikai szolgáltatások köré épül. A kutatói munka központi eleme és célja publikációk írása, amely a nagy közös tudásbázis építését szolgálja azzal együtt, hogy kötelező eleme, feltétele az egyetemi kutatói pályán történő előmenetelnek. A szabadalmaztatás, az évekig tartó célzott, piaci igényeket támogató és célként kitűző kutatás-fejlesztés, az egyetemi és feltalálói igényeket is figyelembe vevő üzletfejlesztés eddig nem volt kifejezetten az egyetemi kutatócsoportok fókuszában. Az egyetemen folyó több száz aktív kutatási projekt, valamint a fiókokban heverő megszámlálhatatlan ötlet azonban komoly alapot ad arra, hogy az ötletgazdák bevonásával valós piaci igényeket célzó, termékben, terápiában, szolgáltatásban megvalósuló fejlesztések induljanak. Mindehhez szükség van némi szemléletváltásra, bátorságra és új eszköztárra, amely számos kompetenciát enged be, és állít hadrendbe ahhoz, hogy az adott fejlesztés

- a. valós, piaci igényekre adjon megoldást;
- b. olyan elemekből építkezzen, amelyek nem állnak mások által birtokolt, érvényes szellemi tulajdon védelem alatt (ill. szerezzé be a szükséges licenccíákat);
- c. a felmerülő regisztrációs igényeknek is megfelelően, hitelesen dokumentált kísérletekkel legyen alátámasztva;
- d. újdonságtartalma szabadalmi védelem alá kerüljön;
- e. finanszírozható legyen (kutatási, fejlesztési, validálási, regisztrációs, szabadalmaztatási munkák, piacra lépés költségeinek fedezése pályázati forrásokból, belső tőke befektetésével, ill. szükség-szerűen befektetői, kockázati tőke bevonásával).

Számos egyetemi kutatócsoportnak léteztek és léteznek aktív ipari, piaci kapcsolatai, de a fent leírt szemléletrendszer figyelembe véve számos hiányossággal bírnak. A koordinált szemléletváltásra már korábban megfogalmazódott az igény, és 2–3 évvel ezelőtt elindult a munka az egyetemi innovációs jövőkép építésére és rendszerbe formálására. Ebbe a munkába kapcsolódott be a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) által kiírt Egyetemi Innovációs Ökoszisztéma pályázat, amely nagy lendületet adott programunknak. Ebben a kiírásban megtaláltuk mindannak forrását, amit megvalósítani terveztünk. Úgy tűnik, hogy az NKFIH is hasonlóképpen gondolkodik a programunkról, hiszen az első forduló zárását követően a második kiírást is megnyertük, amely lehetőséget ad a megkezdett és bizonyított fejlesztések folytatására, ill. újak bevonására is.

AZ EGYETEMI INNOVÁCIÓ KERETEKBE FOGLALÁSA

Pályázati forrásból elindítottuk az egyetemi Innovációs Irodát, amely mára – a pályázatokkal való szerves kapcsolódása miatt – az Innovációs és Pályázati Igazgatóság részévé vált. Felmértük a belső kompetenciákat, hogy mind a belső, kutatócsoportok közötti kommunikációt, mind pedig az ipari partnerek felé történő megjelenést és kooperációk kialakítását katalizáljuk. Belső pályázatot írtunk ki (ún. *Proof of Concept* program) olyan projektek számára, amelyek újdonságtartalma és innovációs potenciálja esélyessé teszi őket arra, hogy a piacon is megállják a helyüket. A területen járatos mentorok már a pályázat megírásakor is elérhetőek voltak a pályázóknak, hogy piaci szempontból is ki legyen hegyezve a projekt. A nyertes innovációs projekteket pedig mentor kíséri végig, hogy minden szempontból megalapozottan haladhassanak. Számos pályaműből hat fejlesztési projektet tudtunk támogatni az első körben, amelyek gyógyszer- és eszközfejlesztés, terápia és diagnosztika terén jelenthettek áttörést. E projektek zöme újabb, folytatódólagos

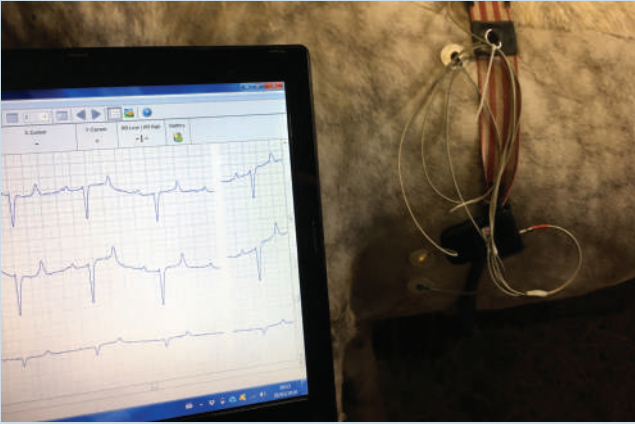
támogatást nyert a második pályázati körben, amely további öt új termékötlet finanszírozásának alapját is megteremtette. Megszületett az egyetem szellemi tulajdon-védelmi szabályzata, amely egyrészt tisztába teszi az egyetemen, ill. az egyetem közreműködésével létrejött újdonságok státuszát, másrészt biztosítja az ötletgazdáknak is a jogot és lehetőséget arra, hogy a projektjeiknek gyümölcsét is élvezzék. Az iroda kezébe vette a projektek szellemi tulajdonvédelemmel kapcsolatos feladatait is. Vizsgáljuk a fejlesztések újdonságtartalmát és keressük bennük azokat az egyedi megoldásokat, amelyek szabadalommal védhetőek. Azt is vizsgáljuk, hogy a fejlesztések nem sértenek-e mások által védett eljárásokat.

Az Innovációs Iroda által támogatott fejlesztési projektek a piaci szereplővé válás útjának általában még korai, és különböző állomásain állnak, mindezek mellett komplexitásukban és jellegükben is eltérnek egymástól, különböző jövőképekkel. Az elindított innovációs projektek közül többen az ÁTE, mint brand, termék- és szolgáltatási körét fogják megalapozni.

Tekintsük át röviden a fent hivatkozott, piaci hasznosításra esélyes fejlesztési projekteket:

A Lógyógyászati Tanszék és Klinika egyik kutatócsoportja az ízfelszín képző eljáráshoz szükséges műszerkészlet kifejlesztését célozza lovak teherviselő ízületi felszíneinek gyógykezelésére. A fejlesztés nemcsak a humán mozaikplasztikai műszerkészlet lóra történő adaptációja, hanem a lóspecifikus műtéti technika definiálása is. A munka komoly múltra tekint vissza, teljes mértékben egyedülálló és már számos sikeres műtéten van túl a csapat, így az elmúlt 20 év klinikai és kísérleti tapasztalatait szintetizálva a ló mozaikplasztika műtéti szett véglegesítése, standardizálása az elsődleges cél.

Egy másik lógyógyászati projekt krioballonos ablációs szívkatóter fejlesztésére irányul, lovak pitvarremegésének gyógykezelésére. A pitvarfibrilláció a leggyakoribb, klinikailag releváns szívritmuszavar lovakban. A gyógykezelés korábban gyógyszeresen történt, változó sikerrel. A humán kardiológiában a pitvarremegés gyógykezelésére már évtizedek óta használnak transzkatóteres módszereket, amelyek fejlesztése lovak számára eddig nem történt meg. A humán katóterek munkacsatornájának hossza az emberi combtéria-szív távolságra van tervezve. A lovak szívének jelentősen nagyobb méretei, ill. az egyéb anatómiai sajátosságok miatt a humán katóterek nem alkalmasak a vénaszájadékok teljes elzárására lovakban. A csoport által tervezett katóter alkalmazkodik a lovak anatómiájának sajátosságaihoz és változataihoz. Ha ezek a fejlesztések beérnek, az intervenciós kardiológia alkalmazása lovakban a következő években várhatóan széles körben el fog terjedni (2. ábra).



2. ÁBRA. Pitvarfibrilláció kontrollja lovon

FIGURE 2. Controlling atrial fibrillation in horse

A Gyógyszertani és Méregtani Tanszék egyik kutatócsoportja nanotechnológiai alapú, szabályozott gyógyszerleadó rendszert fejleszt kutyák szárazszemtegségének kezelésére. A kutyák szárazszem betegsége (*keratoconjunctivitis sicca*, KCS) egy gyakran felmerülő, csökkent könnytermeléssel járó kórkép. A betegség hátterében több tényező is szerepet játszhat, amelyek közül az egyik leggyakoribb a könnymirigy sejtjei ellen irányuló autoimmun folyamat. Kezelése jelenleg gyógyszeresen (elsősorban ciklosporinnal) vagy esetlegesen műtéti úton lehetséges. A ciklosporin az esetek nagy részében nem hatékony, valamint a műkönyvek, ill. a szemkenőcs alkalmazása sok többletfeladattal és idővel jár a tulajdonos részéről. A műtét nem csak költséges, hanem komplikációk is felléphetnek. A csoport célja egy olyan, GMP (Good Manufacturing Practice) szerint gyártható szemkenőcs fejlesztése, amely nanorészecskékben tartalmaz aktív hatóanyagot. Ez garantált gyártási minőséget biztosít, továbbá a nanorészecskéknek köszönhetően a szemkenőcs a kötőhártyán keresztül jobban felszívódik, a hatóanyag pedig szabályozottan kerül leadásra, ami magasan felülmúlja a piacon jelenleg elérhető megoldásokat. Egy másik fejlesztés szintén állatgyógyászati kombináció, amely hatékonyan felhasználható a kutyák *Pseudomonas aeruginosa* által okozott külsőhallójárat-gyulladásának kezelésére. A készítmény eredményessége több hatóanyag szinergista hatásán alapul, szabadalmaztatása folyamatban van (3. ábra).

A Szülészeti Tanszék és Haszonállat-gyógyászati Klinikán egy on-site ELISA-tesztet fejlesztenek bélsárminták hormontartalmának kimutatására. Állatkerti és vadon élő állatok esetén igen nehéz és körülményes a diagnosztikai célú vérvétel, pedig ciklusdiagnosztika/vemhességmeghatározás céljából fontos lenne rendszeresen hormonszintet mérni. Ezen igény kiszolgálására fejleszt a csoport egy helyben használható, ún. on-site progesz-

teron-tesztet, amelynek segítségével néhány óra alatt, bélsárból lehetséges a hormonszintek vizsgálata. Ezzel nem kell az állathoz közvetlenül hozzáférni, a mintaszállítás, valamint a laboratóriumi munka is kiiktatható a folyamatból. A mintagyűjtést – szemben a vérvétellel – bárki elvégezheti, a mérés módszere könnyen elsajátítható.



3. ÁBRA. Nanotechnológiás szemkenőcsminták előkészítése

FIGURE 3. Preparing nanotechnology based medicine

A Kórélettani és Onkológiai Tanszéken terápiareszisztencia kialakulását megelőző kemoterápiás protokollon dolgoznak lymphomás és húgyhólyagdaganatos kutyák számára. A kutyák egyik leggyakrabban előforduló daganata a lymphoma, amelynek kemoterápiás kezelése az esetek nagy részében sikeres, azonban gyakori megfigyelés, hogy a kezelésre első alkalommal jól reagáló daganatok elvesztik kezdeti érzékenységüket, és rezisztenssé válnak. A közelmúltban elérhetővé vált ígéretes terápiaik használatának is gátat szab a kemoterápiák esetében régóta ismert *multidrug-rezisztencia* kialakulása. Ennek egyik legjelentősebb mechanizmusa azoknak a membrántranszportereknek a működése, amelyek a kemoterápiás készítményeket kijuttatják a daganatsejtek citoplazmájából, és ezáltal nem engedik, hogy a molekula a daganatsejt magjához, ill. DNS-éhez jusson. Az egyik ilyen membrántranszporter a P-glikoprotein

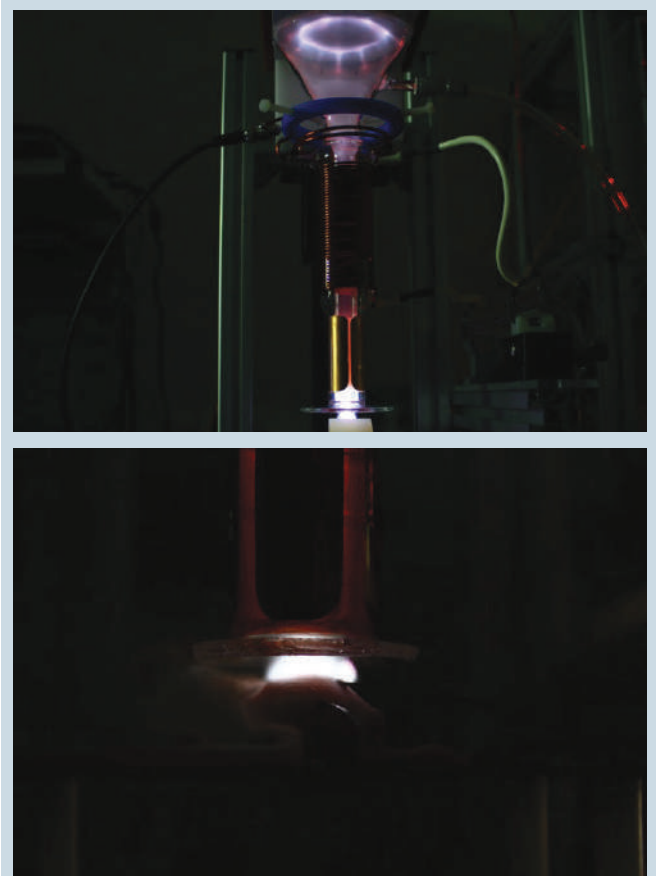
(Pgp), amely nagy mértékben jelenik meg, ill. intenzíven működik a tumorsejtekben. A csoport korábban igazolta, hogy a specifikus COX-2-gátlószer, a celecoxib, képes megakadályozni a doxorubicin által okozott Pgp-mediált rezisztencia kialakulását *in vitro* kutya lymphoma-sejtvo-nalon, ezzel hosszú ideig fenntartva a kezelhetőséget. E kombinációval így lehetőséget kínálnak egy teljesen új protokoll bevezetésére lymphoma esetén. Kutya lymphomájának esetében kezelés nélkül a várható túlélés csupán 4–6 hétre tehető, míg intenzív kemoterápiás kezeléssel ez az időtartam az esetek 50%-ában 1 évre, és a betegek 10%-ában 2 évre növelhető. A celecoxib mellett, hogy enyhíti a fájdalmat a daganatos betegeknél, a preklinikai vizsgálatok alapján megakadályozza a Pgp megjelenését a tumorsejteken, gátolva a rezisztencia kialakulását a kemoterápiás szerekre. Számos publikáció igazolja a kombinált terápiák előnyét, miszerint több támadási pontot lehet célozni, jobb a betegek túlélési ideje és később alakul ki rezisztencia szemben a monoterápiával. Az új kombinációs terápiának köszönhetően a csoport bizonyítja, hogy a kezelőszerek hatékonysága, a betegek életminősége és a túlélési idő is jelentősen növelhető lymphomás kutya esetében.

Az Állattenyésztési és Genetikai Tanszék egyik kutatócsoportja ivarmeghatározásra szánt genetikai gyors-tesztet fejleszt vadon élő kerdőző fajokra. A technológiának több felhasználási területe is lehetséges, úgymint a vadon élő állatok ivarmonitorozása vadgazdálkodási és konzervációbiológiai aspektusból. Másik terület az ivarhoz kapcsolt trófeával rendelkező fajok (gím- és dámszarvas, őz, muflon) vadászata során előforduló visszaélések kimutatása az állatok zsigerelt tetemeinek helyszíni ivarellenőrzésének megvalósításával a vadfeldolgozó üzemek hűtőházaiban. Az exportra, valamint a vendéglátó egységeknél értékesített, ivarra ellenőrzött vadhús az igényes felvásárlók számára garantálja a termék penetráns szagoktól mentes tiszta ízét, hiszen a fiatal és a nőtény állatok húsa finomabb és jobb minőségű a párzási időszak körül elejtett hím egyedek húsnál. Ez az innováció nem csak protokollt eredményez, hanem egy célkészülék kifejlesztésére is irányul.

A Belgyógyászati Tanszéken kutya idült bélbetegségeinek kezelésére fejlesztenek új terápiás eljárást. Kutya krónikus enteropathiája meglehetősen gyakori probléma. A kórkép hatékony kezelése kihívást jelent a klinikai munkában, és leginkább a súlyos mellékhatásokkal járó immunszuppresszív kezelésekre korlátozódik. A betegség előrehaladtával az addig működő terápiák nemritkán hatástalanná válnak, ezért merül fel igénye egy hatékonyabb, biztonságosabb gyógymódnak. Korábban egér IBD-modellen igazolták a gyulladást okozó folyamatok citokinszintű befolyásolását genetikailag módosított, nem kórokozó baktériumokkal, ami lehetőséget teremtett a szervezetben zajló gyulladást okozó

mat RNS-szintű csendesítésére, a gyulladást okozó citokinek szintézisének gátlására. Mindezeket alapul véve célozza a csoport RNS-interferencia elvén működő, szájon át adható készítmény fejlesztését. A tanszék másik termékötlete faj- és terápiaszpecifikus infúziós oldatok fejlesztését célozza.

A humán medicinában is érdeklődésre számító eszköz koncepcióján dolgoznak az Anatómiai és Szövet-tani Tanszék Redoxbiológiai Laboratóriumában. Az orvosi plazmaberendezés a nem gyógyuló, daganatos hátterű sebek hatékony kezelésére lesz használható. A jelenleg kereskedelmi forgalomban kapható eszközöknek két jelentős hátránya van, amely daganatterápiás alkalmazásuk hatékonyságát jelentősen korlátozza. Az egyszerre “besugározható” terület nagyon kicsi (a legtöbb rendszernél mindössze néhány mm²) és kizárólag a felszínen hat, tehát a mélyebben lévő szövetek esetén nincs daganatellenes hatás. A csoport által fejlesztett plazmaberendezés ezeket a hátrányokat küszöböli ki (4. a. és b. ábra).



4. a., b. ÁBRA. Orvosi plazmaberendezés prototípusa működés közben

FIGURE 4 a, b. Prototype of medical plasma device during operation

Szintén a daganatterápia határterületén mozog a Járványtani és Mikrobiológiai Tanszék fejlesztése, amelynek során természetes immunválaszt moduláló anyagok felhasználását vizsgálják tumorelleskezőkben. A csoport által folytatott alátámasztó vizsgálatok tanulmányozni kívánják az immunterápia által a veleszületett immunrendszer manipulálásának lehetőségeit a tumornövekedés csökkentésére és az áttétképződés megelőzésére.

A bemutatott projektek indultak el az NKFIH pályázat támogatásával, és kaptak esélyt arra, hogy bizonyítsák a termék/szolgáltatás ötletének életképességét. A projektek mozgásban tartása rendkívül fontos, és erre az Állatorvostudományi Egyetem keretei és elkötelezettsége, valamint az NKFIH által kiírt és megnyert második körös pályázati forrása remek lehetőséget biztosít. A fejlesztéseknek adott lehetőségen felbuzdulva további innovátorokat várunk termékötleteikkel. Reményeink szerint hamarosan komoly projektportfólióval rendelkezik majd Egyetemünk, amelyek közül többen a piacosítás fázisába kerülhetnek.

A graduális és doktoranduszképzésben tanulókat az Egyetem külön célozza az innováció témájával mind elméleti mind pedig gyakorlati téren, hiszen egyetemként a minőségi felsőoktatás támogatása az elsődleges célunk. Mindez a hasznos tudás átadása, valamint a hallgatói elégedettség növelése szempontjából is fontos cél, mindamellett, hogy a kutatói utánpótlás erősítése érdekében is elengedhetetlen. Az innovációban járatos, piacorientált fejlesztésekben aktívan részt vevő, kellően motivált hallgatóknak mindezek által egy komoly alternatíva, hogy diploma, ill. a doktori fokozat megszerzése után az ÁTE-n maradjanak. Ennek érdekében az Innovációs Iroda tantárgyként meghirdette az innováció, technológiatranszfer és szabadalmaztatás témaköreit, valamint számos kapcsolódó programot szervez angolul is. Ilyen pl. a fentebb bemutatott PoC 2022-ben meghirdetett hallgatói változata, a Student Proof of Concept Alap (SPoC), az innovációs versenyek (pl. állatorvosi hackathon) valamint a fakultatív esti klub előadások innovációban járatos kollégák, véleményvezérek meghívásával.

Az első állatorvosi hackathon (Vetathon: veterinary hackathon) hallgatói innovációs versenyt az Óbudai Egyetemmel közösen szerveztük. Az állatorvosi területen felmerülő különböző igények megoldásokra formálódó csapatoknak lehetőségük volt 1–1 hallgatót más felsőoktatási intézményből is meghívni, így alapvetően állategészségügyi, mérnöki és informatikai tudományterületek összekapcsolásával megszülető innovatív megoldásokat várt a zsűri valós, a csapatok által szabadon definiált problémákra. Tekintettel arra, hogy az Állatorvostudományi Egyetem hallgatóinak több mint fele külföldi, ezért a verseny, valamint az előzetes, csapatalakítást támogató esemény is angolul zajlott, profi moderátor közreműködésével. A csörtére 6 országból, 4 egyetemről (Állatorvostudományi Egyetem, Óbudai Egyetem, Budapesti Corvinus Egyetem és Szegedi Tudományegyetem), 7 vegyes csapat állt fel. A 24 órás verseny alatt egy tucat mentor többféle szakterületről segítette a csapatok projektjeinek a kidolgozását. A megmérettetés a nyereségeken kívül számos előnnyel járt, hiszen az indulók tesztelheték kreativitásukat, fejleszthették együttműködési készségüket a csapatmunka során, szélesíthették látókörüket, ill. az eredményekre alapozva akár egy saját *startup* vállalkozást is beindíthatnak majd a jövőben.

Az esemény sikerén felbuzdulva az Állatorvostudományi Egyetem újabb hasonló versenyek meghirdetését tervezi. A PoC alap, az innováció tantárgyi szintre emelése, az innovációt és belső/külső kooperációkat támogató egyéb rendezvények szervezése, mentorok, ipari szereplők, szabadalmi ügyvivők és egyéb támogató szakemberek bevonása által az innovációs gondolkodás kezdi átjárni az Egyetem egészét, amelynek szellemi, inspiráló és gazdasági gyümölcsei már kézzelfoghatóak.

A 2019-1.2.1-EGYETEMI-ÖKO-2019-00010 számú projekt a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból biztosított támogatással, az Egyetemi Innovációs Ökoszisztéma pályázati program finanszírozásában valósult meg.

**Intradermal
vaccination of pigs**

Literature review

T. Csermely¹
Z. Danyi²
J. Földi^{3*}1. Magánállatorvos,
Sajóóros2. Egyetemi hallgató,
Állatorvostudományi Egyetem,
Budapest3. Euvet Állategészségügyi
Szolgáltató Bt.
Gödöllő

*e-mail: euvet.bt@gmail.com

A sertés intradermalis vakcinázása

Irodalmi összefoglaló

Csermely Tibor¹, Danyi Zoltán², Földi József^{3*}

ÖSSZEFOGLALÁS

A XX. század végén váltak elérhetővé a sertéstelepi gyakorlatban is használható, tű nélküli, intradermalis (id.) oltókészülékek, elterjedésük az elmúlt évtizedre tehető. Hazai megjelenésük óta magyar nyelven még nem született a módszert ismertető, vizsgálatokat és eredményeket összegző tudományos közlemény. A szerzők áttekintik az id. vakcinázás valamennyi szempontját: a bőrimmunitás alapvonalait, az id. és tű nélküli vakcinázás történetét, bemutatják az eszközöket, tárgyalják a módszer jellemzőit, előnyeit és beszámolnak az egyes fertőző betegségek elleni id. immunizálással összegyűlt tapasztalatokról.

SUMMARY

The first generation of electronic devices for needle-free intradermal (id.) vaccination became available for the farm practice at the end of the 20th century. The wider uptake of this technology dates back to the last decade. The authors review all aspects of id. vaccination: the basics of skin immunity, the history of id. and needle-free vaccination, give a brief human health perspective, present the currently available id., needle-free devices for pig vaccination, discuss the characteristics and advantages of the method and report on the experience with id. immunization against certain infectious diseases.

The skin immune system (SIS) consists of many different types of immune cells of which keratinocytes and antigen-presenting dendritic cells are of particular importance. The skin is usually richer in antigen-presenting cells than muscle tissue, therefore, the skin is an excellent target of vaccine administration.

The only needle-free id. vaccination technique in veterinary medicine is the fluid jet injection, which delivers a high-speed vaccine stream into the id., sc. or im. regions, depending on the air pressure of the device [15]. The paper gives an overview of needle-free devices for intradermal and transdermal use.

The characteristics and advantages of the needle-free id. vaccination of pigs can be summarized as: (i) lower dose volume, (ii) better animal welfare, (iii) reduced risk of pathogens transmission, (iv) labour efficiency and safety, (v) more frequent but smaller and transient post-vaccination local reactions, (vi) improved food safety and (vii) less amount of dangerous waste material.

A growing body of scientific papers shows that needle-free id. vaccination in pigs is at least equivalent in efficacy, while superior in terms of safety, animal welfare, and labour efficiency as compared to the common intramuscular vaccination in pigs.

SERTÉS

Az emlősállatok (és az ember) vakcinázására döntően az izomba (intramuscularis, im.), ritkábban a bőr alá (subcutan, sc.) oltás tekinthető általánosnak. Sc. beadás során a bőr alatti kötőszövetbe (subcutis) juttatják az oltóanyagot, im. vakcinázás során pedig a subcutis alatt található izomréteg elérése a cél. Mindkét módszer elkerüli a bőrben található antigénprezentáló sejteket (lásd később). Az izomszövet igen kevés immunsejtet tartalmaz, ezért a hatékony adaptív (specifikus) immunválasz eléréséhez szükséges az átmeneti helyi gyulladáskeltés, hogy a veleszületett (nem specifikus) immunrendszer aktiválása megtörténjen, amely második lépésben aktiválja és az oltás helyére vonzza az adaptív immunválasz sejtjes elemeit. Az átmeneti, helyi gyulladáskeltés feladatát elsősorban a vakcinaadjuvánsok végzik el. A folyamat gyulladással mediátorok (citokinek) felszabadulásával kezdődik, amely először neutrophil granulocyták és monocyták beáramlását eredményezi, majd feltűnnek a leghatékonyabb antigénprezentálók, a dendritikus sejtek és egyes lymphocytá-alsztályok, bevonva ezzel az antigén-specifikus immunválaszt [1]. Intradermalis vakcinázás során tehát az oltóanyag a bőrbe (epidermis, dermis) kerül [2], így az itt nagy számban jelenlevő (elsősorban a dermis rétegben levő) dendritikus sejtek, az ún. Langerhans-sejtek aktiválása révén lehetséges hatékony immunválaszt kiváltani [2–5].

Emlősállatokban és emberben izomba, ill. bőr alá történik legtöbbször az oltás

Intradermalis vakcinázás során az oltóanyag a bőrbe kerül

A sertések intradermalis (id.) vakcinázása tű nélküli eszközzel viszonylag új technológia, szélesebb körű elterjedése az elmúlt évtizedre tehető, de a mindennapi telepi gyakorlatban használható készülékek fejlesztése és forgalomba hozatala is alig több mint húsz évre tekint vissza. Egyre jelentősebb hazai használata ellenére magyar nyelvű tudományos közlemény még nem született a témában, ezért indokoltnak tűnik a módszer, a felhasználási terület és eredményeinek megismertetése a szakmai közönséggel.

A BŐR, MINT AZ IMMUNRENDSZER ELEME

A bőr a gerinces szervezeteket a külvilágtól elhatároló, s mint ilyen, a külső környezetnek leginkább kitett szerv, kiemelt fizikai és immunológiai barrierként funkcionál a sérülésekkel és fertőzésekkel szemben, emellett fontos szerepe van az érzékelésben, hőszabályozásban, ill. egyes anyagok tárolásában, szintézisében és abszorpciójában [6].

A bőr három rétegből áll: a legfelső epidermis (hám), a középső dermis (irha), és a legalsó subcutis (bőrálja). Az epidermist elszarusodó laphám alkotja, amelynek állományában a hámsejtek (keratinocyták) mellett a dendritikus sejtek csoportjába tartozó antigénprezentáló sejtek, ún. Langerhans-sejtek találhatóak. Az epidermis vastagsága eltérő lehet a test különböző részein. Ez sertésekben átlagosan 30–140 µm, a dorsalis részeken és a nyakon vastagabb. A középső dermis réteg vastagsága 10–13-szorosa az epidermisnek [3, 6]. Ez tovább osztható egy mélyebb reticularis rétegre, valamint egy felületesebb papillaris rétegre [4, 6]. A dermis javarészt elasztikus és kollagénrostokból áll, emellett gazdag nyirok- és vérérhálózattal rendelkezik, nagyszámban tartalmaz hízósejteket, fibrocytákat és konvencionális dendritikus sejteket. A legalsó subcutis (bőr alatti kötőszövet) a bőr legvastagabb, zsírban gazdag rétege (12 mm sertésben) [3, 6].

A bőr védekező rendszerének leírására több fogalmat is bevezettek. Kezdetben a bőrosszociált lymphaticus szövet (skin-associated lymphoid tissue, SALT) kifejezés volt elfogadott, de ma már a bőrimmunrendszer (skin immune system, SIS) fogalom használatos [2].

A bőr immunrendszerének elemei eltérőek az egyes rétegekben. Az epidermisben található sejtípusok közül védekező szerepe van a keratinocytáknak (citokintermelés és -felszabadulás, egyes esetekben antigénprezentáció), T-lymphocytáknak, valamint a Langerhans-sejteknek (antigénprezentáció,

A bőr három rétegből áll: epidermis (hám), dermis (irha), subcutis (bőrálja)

A bőr immunrendszerének elemei eltérőek az egyes rétegekben

immunmoduláció) [7, 8]. A dermis rétegben a legfontosabb immunsejtek az antigénprezentáló dendritikus sejtek, emellett szerepe van az itt található makrofágoknak valamint T- és B-lymphocytáknak is [6].

A dermis dendritikus sejtjei a papillaris rétegben található legnagyobb számban, így ez a réteg az id. vakcinázás fő célpontja

A dendritikus sejtek az immunrendszer speciális sejtjei, amelyek képesek felismerni a bejutott antigéneket receptoraikon keresztül, azokat megkötni és a környéki nyirokcsomókba szállítani. Az epidermisben található Langerhans-sejtek kevésbé aktiválják az immunválaszt, összehasonlítva a dermisben található dendritikus sejtekkel [3]. Ugyanakkor rendkívül fontos immunmodulációs jelentőségük van, amennyiben szabályozzák, tompítják a bőrmikrobióta (a bőr „saját” hasznos együttélő mikroorganizmusainak összessége) elleni immunválaszt és ezzel elejét veszik túlérzékenységi, allergiás reakcióknak. Ily módon tehát a SIS „békefenntartóinak” tekinthetjük a Langerhans-sejteket [9]. A dermis dendritikus sejtjei a papillaris rétegben található legnagyobb számban, így ez a réteg az id. vakcinázás fő célpontja [4].

A bőrbeli immunreakció folyamata vázlatosan a következő: az epidermisben a keratinocyták találkoznak először az antigénnel, amely azokban citokinek (elsősorban IL-1, IL-6 és IL-18, valamint GM-CSF [Granulocyte-Macrophage Colonization Stimulating Factor]) felszabadulását indukálja. A citokinek sejtek közötti kommunikációban szerepet játszó, kis molekulatömegű (10–40 kDa-os) glikoproteinek, amelyek a különböző sejtek membránján megjelenő citokinreceptorokhoz nagy affinitással kötődve fejtik ki hatásukat. Az immunválasz során egyebek között az információtovábbításban és az immunválasz szabályozásában játszanak fontos szerepet, a sejtek aktiválására, proliferációjára és/vagy differenciálódására kifejtett hatásuk révén [10]. A citokinek kiválasztás aktiválja az epidermis és a dermis dendritikus sejtjeit valamint a monocytákat és egyben elősegíti azok szöveti macrophagokká differenciálódását. A macrophagok aktiválódása interferon-szintézist indít be. A dendritikus sejtek érési folyamaton mennek keresztül, amely során a felületükre kerül a feldolgozott antigén, miközben a nyirokerekken keresztül a regionális nyirokcsomóba jutnak a mozgásképes macrophagokkal együtt. A helyben maradó (szeszszilis) macrophagok a bőrben prezentálják a fagocitált és feldolgozott antigéneket. A nyirokcsomókban a dendritikus sejtek által prezentált antigének aktiválják a T-sejteket: megindul a T-lymphocytá előalakok transzformációja különböző T alosztályokká (T-helper, T-citotoxikus). Ugyanakkor a szabad (nem dendritikus sejtekhez kötött) antigénmolekulák is bejutnak a nyirokérrendszerbe és a nyirokcsomókba. A szabad antigének pedig a B-lymphocytákat aktiválják elősegítve a B-sejtklónok plazmasejteké transzformálódását és az ellenanyag-termelés megindulását. Az id. vakcinázás során először az IgA szintje emelkedik meg, és az IgG-szint csak később nő. Az IgA gátolja a vírusok sejtekbe jutását és primer replikációját. A dendritikus sejtek antigénprezentációjától és a citokinek termelésétől függ, hogy milyen T-helper sejtek differenciálódnak, és ez határozza meg, hogy az immunválasz elsősorban celluláris vagy humorális lesz [3, 10, 11].

A nyirokcsomókban a dendritikus sejtek által prezentált antigének aktiválják a T-sejteket

AZ ID. ÉS TÚ NÉLKÜLI VAKCINÁZÁS TÖRTÉNETE

A vakcina bőrbe juttatása (intradermalis vakcinázás) egyidős magával a vakcinázással. EDWARD JENNER 1796-ban a tehénhimlő (vaccinia) vírusát skarifikálással, azaz felületes bőrbemetszéssel, majd bedörzsöléssel juttatta a páciensek szervezetébe, vagyis a szó szoros értelmében intradermalis vakcinázást végzett. JENNER nem véletlenül alkalmazta ezt a technikát: Kínában mintegy 2000 éves múltra tekintett vissza az emberi himlős (variola vera) hólyagokból és növényi kivonatokból készített anyag ornyálmagjára történő beadása. Indiában és az Oszmán Birodalomban a XVI–XVII. században pedig a „varióláció”, a beszáradt emberi himlős pörkök anyagának bőrbe dörzsölése terjedt el a jelentős halálozási aránnyal járó himlő megelőzése céljából. Ez a módszer esetenként enyhébb-súlyosabb megbetegedéssel, sőt pár százalékos halálozással is járt, azonban súlyosabb himlő

Az intradermalis vakcinázás egyidős magával a vakcinázással

*A humán BCG-oltás,
valamint a humán/
szarvasmarha
tuberkulin-bőrpróba
is intradermalisan
kerül beadásra*

járványok idején mégis megérte a kockázat. A varioláció az 1700-as évek elején jutott el Konstantinápolyból Angliába és JENNER ezért alkalmazhatta a vakcináció céljára. Ugyanezt a technikát használták állatgyógyászatban is: a fiatal bárányok bőrébe skarifikálással juttatták a beteg juhok himlős hólyagjaiból származó, előzetesen hosszabb időn át tárolt nyirkot, az „ovinát” [12]. A gümőkór esetében emberen a mai napig mind a védőoltás (BCG – Bacillus Calmette Guérin – ne feledjük: JEAN-MARIE CAMILLE GUÉRIN állatorvos volt), mind pedig a diagnosztikum (tuberkulin PPD – Purified Protein Derivate) beadása kizárólag intradermalisan – tű használatával – történik. A módszert – és magát a tuberkulin-bőrpróbát is – CHARLES MANTOUX francia orvos fejlesztette ki és erről először a francia Tudományos Akadémia 1908 évi összefoglalójában lehet olvasni [13]. Az id. immunizálás iránti érdeklődés egyébként Tuft 1930-ban végzett kísérletét követően terjedt el. Tuft tífusz sc. és id. vakcinázásának eredményeit hasonlította össze, amely során hasonló mértékű immunválaszt és az id. esetében kedvezőbb mellékhatásprofil tapasztalt. Ezt követően számos tanulmány készült, amelyek során különböző kereskedelmi forgalomban kapható vakcinák id. alkalmazásának eredményeiről számoltak be (influenza, kanyaró, kolera, veszettség, hepatitis B, poliovírus) [14]. Ezek mellett a WHO 1967-ben indította globális himlőmentesítési programját, amely során kifejlesztésre került egy bifurkált tűs oltóeszköz (Wyeth Laboratories; tű két ága között egy csepp oltóanyag), aminek segítségével növekedett a hatékony vakcinázások száma, valamint a hagyományos technikáknál alkalmazott vakcina adag töredékére volt szükség az oltások során [15].

Az állatok id. vakcinázása is a gümőkór diagnosztikájában használt tuberkulin-próbára eredeztethető vissza. A teszt diagnosztikai lehetőségét először szarvasmarhákon mutatták ki, mielőtt elterjedt volna a humánorvoslás területén [16].

Az id. vakcinázáshoz hasonlóan az oltóanyag tű nélküli applikációja is a humán orvoslás területén gyökerezik. A tűvel történő vakcinázást korlátozó tényezők (tűfóbia, eltört tű stb.) közül a tűk és fecskendők többszöri felhasználása jelentette a legnagyobb problémát, amely leginkább a fejlődő országokban fordult elő, elsősorban a költségek csökkentése miatt. Ez olyan fertőzések terjesztésében játszott szerepet, mint a HIV vagy a hepapitis B és C, így érthető, hogy a tű nélküli immunizálás fejlesztése globális kérdéssé vált [17]. Az első tű nélküli rendszert 1936-ban MARSHALL LOCKHART szabadalmaztatta, amely egy folyadéksugaras injekció volt. Ezt követte 1940-ben HIGSON és mtsai által fejlesztett eszköz, ami nagy nyomás segítségével finom folyadéksugár formájában juttatta a hatóanyagot a kívánt szövetekbe, a bőr átszúrása nélkül [18]. A tű nélküli vakcinabeadási módok két nagy csoportba oszthatók az applikációs felülettől függően: a bőrön (cutan), ill. a nyálkahártyán át (mucosalis pl. szem, száj-, orr- stb. nyálkahártyán) történő immunizálás. A cutan módszereket további három csoportra oszthatjuk: (1) a helyi, felületes alkalmazás közé tartozik egyebek között a tapasz, ultrahangos, elektroforézises vagy mikrotűs vakcinabejuttatás az epidermisbe; (2) a száraz porformátumú részecskék epidermisbe injektálása és (3) a folyadéksugaras injektálás, amely nagy sebességű vakcinaáramot juttat az id., sc. vagy im. rétegekbe a beadásra használt készülék nyomáserősségétől függően [17]. Ez utóbbi tekinthető az egyetlen, állatgyógyászatban elterjedt tű nélküli id. vakcinázási módszernek. Állatgyógyászatban a tűvel történő intradermalis beadás meglehetősen körülményes, könnyen elhibázható, ezért gazdasági haszonállatokon történő alkalmazása nem gyakorlatias, egyedül a tuberkulin-bőrpróbára korlátozódik.

HUMÁNEGÉSZSÉGÜGYI KITEKINTÉS

Szakirodalmi adatok alapján az alábbi humán kórokozók elleni védekezés során alkalmaztak és/vagy teszteltek tört adagú id. vakcinákat: influenzavírus, veszettségvírus, poliovírus, hepatitis A és B vírus, diphteria-pertussis-tetanus baktériumok, humán papillomavírus, Japán encephalitis vírus, meningococcus, a bárányhimlő vírusa és a

*Az első tű nélküli
rendszert 1936-ban
MARSHALL LOCKHART
szabadalmaztatta*

*Az állatgyógyászatban
a nagy sebességű
folyadéksugaras
injektálás az
egyetlen tű nélküli id.
vakcinázási módszer*

sárgaláz vírusa. A felsoroltak közül egyelőre az influenza-, a veszettség- és a hepatitis B-vírus elleni vakcinák esetében jelenthető ki, hogy valós, hatékony stratégiát képviselnek az id. vakcinák. A többi betegség esetében a klinikai vizsgálatok száma egyelőre szűkös, bár eredményeik bizakodásra adnak okot [4].

Influenza elleni vakcinák esetében 2013-ban kimutatták, hogy a normál vakcina-adag 1/5 részének bejuttatása után egy hónappal az im. applikációval megegyező ellenanyagtitert mértek [19]. Az immunogenitás és hatásosság a tesztalányok életkorától függetlenül egy 2018-as kísérletben sem volt kisebb, amikor a normál im. dózis (15 µg) töredékét (3 és 9 µg) juttatták id. módszerrel a páciensekbe [20]. Néhány influenzavírussal foglalkozó tanulmány feltételezi, hogy a vírus esetében az id. alkalmazás során az im. használt dózis minimum 20%-át alkalmazva érhető el ekvivalens eredmény [4].

Inaktivált poliovírus-vakcinák esetén négy vizsgálat során is kedvezőbb eredményt hozott az id. alkalmazás. Az egyszeri 0,5 ml adag im. alkalmazása helyett kétszeri 0,1 ml dózis id. vakcinázást követően az áthangolódási arány 19–43%-kal nagyobb értékeket mutatott [21–24].

Veszettségvírus esetén az id. beadott, tört adagú vakcina (10–20%) által kiváltott ellenanyagtermelés megegyező mértékű volt a teljes dózis im. vagy sc. applikálásakor megfigyelt értékekkel 33 tanulmányból 29-ben [4].

Hepatitis B vírus esetében SCHNYDER 2020-as közleményében [25] a két beadási mód megegyező eredményeit írta le, feltételezve, hogy az id. beadott adag mennyisége elérte az im. dózis minimum 10%-át. FABRIZI 2006-ban kimutatta, hogy a dializált betegek jobb áthangolódást mutattak id. alkalmazás esetén. A kísérletben mindkét applikációs módszer során ugyanazon, teljes im. dózist juttattak a páciensekbe [26].

MIGLIORE és mtsai tanulmányukban megemlítik az id. vakcinákat a COVID-19-pandémiával összefüggésben is. Egyrésztől sürgetik a COVID-19 elleni összes vakcina id. beadással történő tanulmányozását, másrésztől felhívják a figyelmet arra, hogy a vakcinák tört adagú, id. applikációt követő hatékonysága esetén a vakcinahiány világszerte mérsékelhető lenne, az oltóanyag a szegényebb, gazdaságilag gyengébb lábakon álló régiókba is eljuthatna, gyorsítva ezzel a világméretű nyájimmunitás kialakulását [4].

ID TŰ NÉLKÜLI VAKCINÁZÁS ESZKÖZEI SERTÉSEKBN

A sertések id. tű nélküli vakcinázásának egyik jól ismert eszköze a 2001-ben piacra került IDAL (Intradermal Application of Liquids) készülék, amelyet a Frencken Mechatronics (Eindhoven, Hollandia) és az Intervet International BV (Boxmeer, Hollandia) együtt fejlesztett ki az 1990-es években az Aujeszky-betegség leküzdése céljából. Ezeket később a Henke-Sass Wolf (Tuttlingen, Németország), ill. az Intervet jogutódja az MSD Animal Health vette át [27]. Azóta megtalálható még a piacon a Hypradermic (2015), amely a Hipra (Laboratorios Hipra S.A, Amer, Spanyolország) id. tű nélküli készüléke sertések számára [28].

Az IDAL jelenleg két készülékkel képviselteti magát a piacon, az IDAL 3G-vel és az IDAL 3G TWIN-nel (1. kép). Az elsütőbillentyű megnyomása a beoltandó vakcina-adag felszívását és oltófejbe juttatását végzi, míg a bőrbe injektálásért az injektor végén található, nyomásra érzékeny fej felelős, az állat bőrével való érintkezést detektálva. Az IDAL 3G egy, míg az IDAL 3G TWIN két injektorfejjel rendelkezik, így lehetővé téve egy, ill. két oltóanyag egyidejű beadását. Az elektronikus kijelző napi-adag-számlálót, felhasznált vakcinaüveg számlálót és szervizszámlálót (összes kijuttatott adag) tartalmaz. A készülékek az MSD alábbi betegségek megelőzésére kifejlesztett vakcináinak oltására alkalmasak: Aujeszky-féle betegség, PRRS (I. és II. típus), *Mycoplasma hyopneumoniae*, PCV2, valamint, *Lawsonia intracellularis* [29]. A felsoroltak közül Magyarországon hozzáférhető a *M. hyopneumoniae*, PCV2 és a *L. intracellularis* elleni oltóanyag.

Számos emberi kórokozó kapcsán bizonyították már a tört adagú id. vakcinázás hatékonyságát

A sertések id. tű nélküli vakcinázásának egyik jól ismert eszköze a 2001-ben piacra került IDAL-készülék

1. ÁBRA. IDAL® és

Twin IDAL® intradermalis, tű nélküli oltókészülékek
(forrás: MSD Animal Health engedélyével)

FIGURE 1. IDAL® and

Twin IDAL® intradermal needle-free devices

(source: by courtesy of MSD Animal Health)



Súlyukat tekintve a Hipradermic injektorok a piacon elérhető legkönnyebb (külső áramforrás és kompresszor nélkül működő) eszközök

A Hipradermic 2.5 és a Hipradermic 3.0 a Hipra által fejlesztett, szintén akkumulátorral működő, magas nyomáson befecskendező intradermalis injektor (2. kép). A vakcinaadagok felszívása és oltófejbe juttatása automatikus (nincs elszűtőbillelnyű), a befecskendezés pedig szintén az állat bőrével való érintkezés általi nyomás hatására történik. A napi adminisztrációs feladatok könnyítését mindkét eszköz esetében Bluetooth-, míg a Hipradermic 3.0 esetében 3G-kapcsolat is segíti. Súlyukat tekintve a Hipradermic injektorok a piacon elérhető legkönnyebb (külső áramforrás és kompresszor nélkül működő) eszközök, amelyeket a Hipra saját vakcinái (*M. hyopneumoniae* – PCV2 kombinált, ill. PRRS) adagolásához fejlesztett ki [30]. Magyarországon az első termék hozzáférhető jelenleg.

2. ÁBRA. Hipradermic™ 3.0

intradermalis, tű nélküli oltókészülék

(forrás: Hipra S.A. engedélyével)

FIGURE 2. Hipradermic™ 3.0

intradermal, needle-free device

(source: by courtesy of Hipra S.A.)



A legtöbb készülékkel kizárólag az id. vakcinák adhatók be, az im. termékek nem

Nagyon fontos megjegyezni, hogy mind a két gyártótól származó összes készülék esetében az id. vakcina adagja 0,2 ml (tehát az im. oltott vakcinák adagtérfogatának 1/10-e), ennek megfelelően a készülékekkel kizárólag az id. vakcinák adhatók be, az im. termékek nem.

Transzdermalis alkalmazást tesznek lehetővé a Pulse Needle Free Systems Inc. (Kansas, USA) által kifejlesztett injektorok. Ezek a sűrített levegő előállításához külső kompresszor csatlakozást igényelnek, vagy külső sűrítettlevegő-tartállyal működnek, amely hátizsákban vagy övtáskában hordozható. Az oltókészülék tehát önmagában egyszerűbb, könnyebb, olcsóbb, mint a belső motoros fentebb ismertetett eszközök, viszont üzemeltetése nehezkesebb. Az amerikai cég termékei között megtalálhatók az elsősorban kistestű, fiatal állatok kis dózisú oltásához

javasolt Pulse 50 Micro Dose névre keresztelt (a beadható dózis intervalluma 0,1 ml és 0,5 ml közötti), valamint a kifejlett állatok vakcinázásához/kezeléséhez használható Pulse 250 és Pulse 500 nevű készülékek. A Pulse 250 dózisintervalluma 0,5 ml és 2,5 ml között, míg a Pulse 500-é 1,0 ml és 5,0 ml között változtatható. A készülékek termékfüggetlenek és nem kizárólag immunizálásra, hanem drága, kisebb dózisú gyógyszerek pontos célba juttatására is javasolják [31]. A Pulse FX a cég könnyű, egyszer használatos injektora (3. kép).

Kanadai cég által fejlesztett termék az AcuShot™ Gen 2 (AcuShot Inc. Ontario, Canada) injektorcsalád (4. kép). Hordozható és fix helyre szerelhető típusai lehetővé teszik több gazdasági haszonállatfaj tű nélküli id. vakcinázását egy készülék segítségével. A beadható dózis 0,2 ml és 2,5 ml között állítható az elektronikus kijelző segítségével. A hatóanyagok nagy nyomáson történő bejuttatását saját erőből, motorikusan végzi, ezért nincs szükség külső erőforrások (CO₂, sűrített levegő) igénybevételére. Egy feltöltött akkumulátorral kb. 1000 állat vakcinázható [32].

3. ÁBRA. Pulse™ FX egyszer használatos transzdermalis, tű nélküli oltókészülék (forrás: Pulse NFS Inc. engedélyével)

FIGURE 3. Pulse™ FX disposable transdermal, needle-free device (source: by courtesy of Pulse NFS Inc.)



4. ÁBRA. AcuShot™ transzdermalis, tű nélküli oltókészülék (forrás: AcuShot Inc. engedélyével)

FIGURE 4. AcuShot™ transdermal, needle-free device (source: by courtesy of AcuShot Inc.)



Az EPIG® (FreVAX™) tű nélküli készülékkel im. vakcinákat im. adagban lehet oltani

A Pulse Needle Free és AcuShot készülékek tudomásunk szerint Magyarországon nem elérhetők kereskedelmi forgalomban.

Az elmúlt két évben csatlakozott a tű nélküli vakcinázásra szolgáló eszközök családjához a Henke-Sass Wolf EPIG® készüléke, amelyet a Boehringer Ingelheim Animal Health (Ingelheim, Németország) FreVAX™ márkanév alatt forgalmaz saját vakcinatermékeihez (5. és 6. kép). Az EPIG® (FreVAX™) készülékről fontos tudni, hogy ezt izomba oltásra (im. injekció) fejlesztették ki, nem intradermalis eszköz, tehát nem az id. készülékekhez alkalmazott vakcinák és nem id. adagban, hanem a szokásos, im. vakcinák, im. adagban oltandók. Az EPIG® (FreVAX™) akkumulátoros (nem igényelnek külső áramforrást), belső motoros, tehát kompresszor csatlakozás nélküli [33].

5. ÁBRA. EPIG® intramuscularis, tű nélküli oltókészülék
(forrás: Henke-Sass Wolf GmbH engedélyével)

FIGURE 5. EPIG® intramuscular, needle-free device
(source: by courtesy of Henke-Sass Wolf)



6. ÁBRA. FreVAX™ intramuscularis, tű nélküli oltókészülék
(forrás: Boehringer Ingelheim Animal Health engedélyével)

FIGURE 6. FreVAX™ intramuscular, needle-free device
(source: by courtesy of Boehringer Ingelheim Animal Health)



VIZSGÁLATOK ÉS EREDMÉNYEK

Jelen közlemény további részében tárgyalt vizsgálatok fontosabb jellemzőit a **Táblázatban** foglaltuk össze.

TÁBLÁZAT. A hivatkozott közleményekben felhasznált vakcinakészítmények, id. készülékek valamint kísérleti elrendezések összefoglaló ismertetése

TABLE. Summary description of the vaccines, id. devices and experimental set-ups used in the cited publications

Hivatkozás	Betegség / Kórokozó	Vakcina	ID eszköz	Kísérlet típus	Állat kategória, létszám	Csoportok / beavatkozások
FERRARI és mtsai [34]*	Aujeszky-betegség	Porcilis® Begonia	IDAL®	állatházi, immunválasz, ártalmatlanság	60 napos konvencionális malacok a vakcinázott kocáktól; 30 állat	(i) id. vakcinázott (10)** (ii) im. vakcinázott (10) (iii) placebo kontroll im. (10)
FREY és mtsai [35]	Klasszikus sertéspestis	E ^{rns} deléciós laboratóriumi vakcina	nincs közölve	állatházi, ráfertőzés	9 hetes almotárs SPF malac, 9 állat	(i) id. vakcinázott (2) (ii) per os vakcinázott (3) (iii) placebo kontroll id. (2) (iv) placebo kontroll per os (2)
TEMPLE és mtsai [36]	PCV2	Porcilis® PCV ID Porcilis® PCV	IDAL®	telepi, állatjóléti, stressz és fájdalomosság	28 napos választott malac, 339 állat 15 kutyában	(i) id. vakcinázott (5 kutyica) (ii) im. vakcinázott (5 kutyica) (iii) oltatlan kontroll (5 kutyica)
DALMAU és mtsai [37]	PRRSV-1	Unistrain® PRRS	Hipradermic™	állatházi, állatjóléti, viselkedés, stressz	28 napos választott malac, 72 állat	(i) im. vakcinázott (24) (ii) id. vakcinázott (24) (iii) oltatlan kontroll im. (24)
TEMPLE és mtsai [38]	PRRSV-1	Porcilis® PRRS	IDAL®	telepi, állatjóléti, viselkedés, stressz	Vemhes koca, 90 állat	(i) id. vakcinázott (45) (ii) im. vakcinázott (45)
BAKER és mtsai [41]	PRRSV-2	Ingelvac® MycoFLEX ^a	AcuShot™	állatházi, virulens PRRSV II. terjedése iatrogén úton	4 hetes PRRS mentes malac, 88 állat	(i) Virulens PRRSV-2 fertőzött + MycoFLEX id. és im. vakcinázott – fertőzési forrás (ii) id. vakcinázott ugyanazzal a készülékkel mint (i) (iii) id. vakcinázott ugyanazzal a tűvel mint (i) (iv) placebo kontroll (v) oltatlan kontroll
GÖLLER és mtsai [45]	<i>M. hyopneumoniae</i>	Porcilis® Mhyo ID ONCE Stellamune® ONE	IDAL®	telepi, állatjóléti, viselkedés, testtömeggyarapodás, helyi reakciók, oltás gyorsasága	szopósmalac (nincs pontos kor megadva), 672 állat	(i) id. vakcinázott (338) (ii) im. vakcinázott (334)
MADAPONG és mtsai [48] (A) kísérlet	PRRSV-2	Ingelvac® PRRS MLV Prime Pac™ PRRS	nincs közölve	állatházi, vakcina-vírus ürítés, immunválasz	3 hetes, PRRS mentes malac, 112 állat	(i) id. vakcinázott Ingelvac® (21) (ii) im. vakcinázott Prime Pac™ (21) (iii) im. vakcinázott Prime Pac™ (21) (iv) vakcinázatlan kontroll (21) (v) sentinel elosztva i-iii csoportok között (28)

Hivatkozás	Betegség / Kórokozó	Vakcina	ID eszköz	Kísérlet típus	Állat kategória, létszám	Csoportok / beavatkozások
MADAPONG és mtsai [48] (B) kísérlet	PRRSV-2	Diluvac Forte ^a	IDAL [®] G3	állatházi, virulens PRRSV-2 terjedése iatrogén úton	3 hetes, PRRS mentes malac, 42 állat	(i) nagy dózis ráfertőzés + id. oltás (3) (ii) nagy dózis ráfertőzés + id. oltás (3) (iii) kis dózis ráfertőzés + id. oltás (3) (iv) kis dózis ráfertőzés + id. oltás (3) (v) nem fertőzött kontroll (3) (vi) sentinel elosztva i-v csoportok között (27)
AGUIRRE és mtsai [49]	PRRSV-1	Unistrain [®] PRRS	Hipradermic TM	állatházi, immunválasz, vakcinavírus-űrités	3 hetes, PRRS MDA+ ^b és PRRS mentes malacok, 56 állat	(i) PRRS MDA+ id. (14) (ii) PRRS mentes im. (14) (iii) PRRS MDA+ id. (14) (iv) PRRS mentes id. (14)
MARTELLI és mtsai [50]	PRRSV-1	Porcilis [®] PRRS	IDAL [®]	állatházi, immunválasz, ráfertőzés	5 hetes, PRRS szeronegatív, 18 állat	(i) Porcilis PRRS id. (6) (ii) Porcilis PRRS id. (6) (iii) vakcinázatlan kontroll (6)
JONES és mtsai [51] 1. kísérlet	<i>M. hyo.</i>	laboratóriumi vakcinák, különböző bakterinek és adjuván-sok	Dermo-Jet ^c	állatházi, immunválasz	13 hetes, <i>M.hyo</i> mentes, 47 állat	(i) id. – adjuváns EM (ii) id. tűvel – adjuváns EM (iii) id. DJ – adjuváns EM (iv) id. DJ – adjuváns Aq B (v) id. DJ – adjuváns Aq C (vi) id. DJ – placebo kontroll
JONES és mtsai [51] 2. kísérlet	<i>M. hyo.</i>	laboratóriumi vakcinák, különböző bakterinek és adjuván-sok	Vaccijet model 02 ^c	állatházi, ráfertőzés, védettség	4-5 hetes, <i>M.hyo</i> mentes, 47 állat	(i) id. Vj – adjuváns EM – 2x oltott (ii) id. Vj – adjuváns EM – 1x oltott (iii) id. Vj – adjuváns AqB – 2x oltott (iv) id. Vj – adjuváns AqC – 1x oltott (v) oltatlan kontroll

Hivatkozás	Betegség / Kórokozó	Vakcina	ID eszköz	Kísérlet típus	Állat kategória, létszám	Csoportok / beavatkozások
JONES és mtsai [51] 3. kísérlet	M. hyo.	laboratóriumi vakcinák, különböző bakterinek és adjuván-sok	Vaccijet model O2 ^c	állatházi, ráfertőzés, védettség	19-21 napos, M.hyo mentes, 60 állat	(i) id. Vj – adjuváns EM nagy dózis (ii) id. Vj – adjuváns EM kis dózis (iii) id. Vj – adjuváns AqB nagy dózis (iv) id. Vj – adjuváns AqB kis dózis (v) oltatlan kontroll
TASSIS és mtsai [52]	M. hyo.	Porcilis® M Hyo ID ONCE	IDAL®	telepi, M. hyo elleni védelem, testtömeggyarapodás	4 hetes malacok, M. hyo fertőzött telep, 1051 állat	(i) id. vakcinázott (346) (ii) im. vakcinázott (351) (iii) placebo kontroll (354)
MARTELLI és mtsai [53]	M. hyo.	Porcilis® M Hyo ID ONCE „A” és „B” jelű M. hyo IM vakcinák	IDAL®	állatházi, immunválasz	28 napos M. hyo mentes malac, 40 állat	(i) id. vakcinázott (10) (ii) im. vakcinázott „A” (10) (iii) im. vakcinázott „B” (10) (iii) placebo kontroll (10)
BEFFORT és mtsai [54]	M. hyo.	Porcilis® M Hyo ID ONCE M+Pac®	IDAL®	telepi, ártalmatlanság, M. hyo elleni védelem, testtömeggyarapodás	4 hetes malacok, M. hyo fertőzött telep, 420 állat	(i) id. vakcinázott (138) (ii) im. vakcinázott (144) (iii) placebo kontroll (138)
Sno és mtsai [55]	PCV2, M. hyo	Porcilis® PCV ID Porcilis® M Hyo ID ONCE egyszerre beadva	IDAL®	számos kísérlet együttes ismertetése lásd 1.a táblázat	lásd 1.a táblázat	lásd 1.a táblázat
Suh és mtsai [56]	PCV2, M. hyo	MHYO-SPHERE® PCV ID	Hipradermic™	állatházi, ráfertőzés, védettség	21 napos malacok ^d , 35 állat	(i) id. vakcinázott – PCV+M.hyo fert. (5) (ii) id. vakcinázott – PCV fert. (5) (iii) id. vakcinázott – M.hyo fert. (5) (iv) vakcinázatlan – PCV+M.hyo fert. (5) (v) vakcinázatlan – PCV fert. (5) (vi) vakcinázatlan – M.hyo fert. (5) (vii) vakcinázatlan – nem fertőzött (5)

Hivatkozás	Betegség / Kórokozó	Vakcina	ID eszköz	Kísérlet típus	Állat kategória, létszám	Csoportok / beavatkozások
JACOBS és mtsai [57] 1-2. kísérlet	<i>L. intracellularis</i>	Porcilis® Lawsonia ID orális vakcina	IDAL®	állatházi, ráfertőzés, védettség, 2 kísérlet	3 hetes malacok, PRRS, M.hyo mentes és <i>L. intracellularis</i> negatív állományból, 125 állat	(i) id. vakcinázott (25+25 – 1. és 2.). (ii) szájon át vakcinázott (25 – csak 1.) (iii) vakcinázatlan kontroll (25+25 – 1. és 2.)
JACOBS és mtsai [57] 3. kísérlet	<i>L. intracellularis</i>	Porcilis® Lawsonia ID	IDAL®	telepi, hatékonyság	akut ileitisben szenvedő állomány, 12-18 hetes növédek, 3 261 állat	(i) id. vakcinázott (1628) (ii) vakcinázatlan kontroll (1633)
WERTENBROEK és mtsai [58]	<i>L. intracellularis</i> , PCV2	Porcilis® Lawsonia ID feloldva Porcilis® PCV ID-ben	IDAL®	telepi, hatékonyság	akut ileitisben szenvedő állomány, 3-12 hetes malacok állomány- vakcinázása	(i) id. vakcinázott – 7 hónapos időszak (ii) im. vakcinázott – megelőző 4 hónapos időszak (iii) orálisan vakcinázott – megelőző 15 hónapos időszak

Jelmagyarázat

* [n] a hivatkozás sorszáma az irodalomjegyzékben.

** (n) állatlétszám az adott csoportban. Ahol nem szerepel, ott a hivatkozásban nincs pontosan megadva

^a a vizsgálat nem a (vakcina)készítményre vonatkozott. Az csak a PRRSV-2-fertőzés átvitelének eszközeként szolgált.

^b MDA+ maternális ellenanyagokkal rendelkező

^c humán id. tű nélküli eszközök, állatgyógyászatban nem használatosak

^d az állatok egészségügyi státusza nincs közölve, de a kísérlet jellege miatt nyilvánvalóan PCV2- és M.hyo-mentes

1.A TÁBLÁZAT: Sno és mtsai [55] közleményében tárgyalt kísérletek

Hivatkozás	Betegség / Kórokozó	Vakcina	ID eszköz	Kísérlet típus	Állat kategória, létszám	Csoportok / beavatkozások
Sno és mtsai [55]	PCV2	Porcilis® PCV ID	IDAL®	állatházi, ártalmatlansági	3 hetes SPF malac, 30 állat	(i) id. vakcinázott (20) (ii) id. placebo kontroll (10)
Sno és mtsai [55]	PCV2, M. hyo egyszerre beadva	Porcilis® PCV ID Porcilis® M Hyo ID ONCE	IDAL®	telepi, ártalmatlanság	3 hetes malac, 264 állat, 3 telepen	(i) PCV id. vakcinázott (90) (ii) PCV+M.hyo id. vakcinázott (87) (iii) vakcinázatlan kontroll (87)
Sno és mtsai [55]	PCV2, M. hyo egyszerre beadva	Porcilis® PCV ID Porcilis® M Hyo ID ONCE	IDAL®	állatházi, ráfertőzés, immunválasz (4 kísérlet)	3 hetes SPF malac, 225 állat	(i) PCV id. vakcinázott (95) (ii) PCV+M.hyo id. vakcinázott (75) (iii) vakcinázatlan kontroll (55)
Sno és mtsai [55]	PCV2, M. hyo egyszerre beadva	Porcilis® PCV ID Porcilis® M Hyo ID ONCE	IDAL®	telepi, hatékonyság, elhullások kivédése	3 hetes malac, PCV2 és M.hyo fertőzött telep, 1810 állat	(i) PCV id. vakcinázott (606) (ii) PCV+M.hyo id. vakcinázott (602) (iii) vakcinázatlan kontroll (602)
Sno és mtsai [55]	PCV2, M. hyo egyszerre beadva	Porcilis® PCV ID Porcilis® M Hyo ID ONCE	IDAL®	telepi, hatékonyság, PCV, M.hyo megbetegedés elleni védelem, testtömeggyarapodás	3 hetes malac, PCV2 és M.hyo fertőzött telep, 1216 állat	(i) PCV id. vakcinázott (280) (ii) PCV+M.hyo id. vakcinázott (281) (iii) M.hyo id. vakcinázott (326) (iv) vakcinázatlan kontroll (329)

AZ ID. TŰ NÉLKÜLI VAKCINÁZÁS JELLEMZŐI, ELŐNYEI

Kisebb vakcinaadag

FERRARI és mtsai 60 napos sertéseket vakcináztak kétszer, 4 hetes időközzel Aujeszky-betegség ellen im. és id. alkalmazott vakcinákkal. Az im. vakcina dózisa 2 ml, az id. beadott oltóanyag mennyisége 0,2 ml volt (IDAL készülékkel). Az első vakcinázást követő 0., 2., 4., 5., 6. és 7. héten vett vérmintákban a következő paraméterek vizsgálatára került sor: Aujeszky-vírus specifikus neutralizáló ellenanyag, interferon gammát (IFN- γ) szekretáló sejtek, lymphocyta-alakok és IFN- γ -génexpresszió. A kísérlet végén az összes mért paramétert figyelembe véve kijelenthető, hogy a 0,2 ml dózisú id. és a 2 ml dózisú im. beadott vakcinával hasonlóan erős humorális és celluláris immunválasz váltható ki [34].

Az id. vakcinázás során általában az im. adag tizede szükséges

FREY és mtsai kísérletük során klasszikus sertéspestis (KSP) laboratóriumi, kísérleti markervakcinát (E^{ms} -gén mentes, de E2-génnel rendelkező variáns) alkalmaztak oralis (po.) és id. beadással sertéseken. A kísérletben oralis applikációnál 10 ml, az id. applikációnál 0,5 ml vakcina alkalmazására került sor, 5 egyenlő adagra (0,1 ml) elosztva a nyak 5 különböző részén. A beadásra használt készülékről nincs említés a közleményben. A vakcinázást követően 23 nappal az állatokat ráfertőzték KSP-vel. Naponta vizsgálták a klinikai tünetek előfordulását, ill. mérték a sertések testhőmérsékletét. Továbbá vér-, és nyálminták vételére került sor a vakcinázást követő 0., 9., 14. és 21. napon, majd a ráfertőzést követően naponta 10 napig. A ráfertőzést követően az id. vakcinázott állatok tünetek nélkül vészelték át a betegséget, legfeljebb 1°C testhőmérséklet emelkedés mellett. Ezzel szemben az oralis vakcinázott állatok közül csupán egy vészelté át a betegséget. Az igen korlátozott védettség magyarázata, hogy egyfelől oralis (vagy oronasalis) vakcinázás esetén az E^{ms} proteinnek kulcsszerepe lehet az immunválasz indukálásában és az E^{ms} -t kódoló gén hiányzott a markervakcinából, másfelől po. vakcinázás során csak a vakcina adag töredéke juthatott el antigénprezentáló célsejtekhez, míg id. oltáskor a teljes adag a bőrbe kerül. A po. csoport többi egyede és a kontrollcsoport minden egyede leölésre került a súlyos tünetek miatt (42°C-ig terjedő láz és egyéb tünetek). Az id. állatokat leszámítva a ráfertőzést követően az összes állat vérből ki lehetett mutatni a KSP vírusát. Ezzel szemben anti-E2 ellenanyagot valamint IFN- γ -szekretáló sejteket csak az id. vakcinázott állatokból lehetett kimutatni, valamint esetükben enyhébb és sokkal rövidebb leukopenia volt megfigyelhető, mint a po. vakcinázott és kontroll csoport egyedeiben [35].

Állatjólét

Az id. tű nélküli technika alkalmazásával csökkenthető a fájdalomérzet, és az állatokat érő stressz mértéke is. Ez megnyilvánul az állatok viselkedésében, valamint (elsősorban vérből és nyálból) mérhető stresszparaméterek értékeiben is.

Az id. tű nélküli technika alkalmazásával csökkenthető a fájdalomérzet, és az állatokat érő stressz mértéke is

Egy tanulmány kimutatta, hogy az id. vakcinázott malacoknak nagyobb volt a szopási és mozgási aktivitásuk oltás után, mint im. oltott társaiknak [27]. TEMPLE és mtsai kutatásuk során megállapították, hogy a hátrálási próbálkozások aránya jelentősen nagyobb volt az im. vakcinázott malacoknál (39%) mint az id. (7%) vagy kontroll (3%) csoportoknál. Ugyanez volt megállapítható a fájdalom hanggal történő jelzésének (vokalizáció) megfigyelésekor: im. (32%) míg id. és kontroll (7%). A szociális viselkedés és aktivitás jelentősen csökkent az im. csoportban a kontroll és id. csoportokhoz képest, azonban a pihenő testhelyzet felvételét nem befolyásolta a vakcina applikálás módja [36]. DALMAU és mtsai kísérletük során az id. tű nélküli, valamint im. tűs vakcinázási módszereket hasonlították össze 28 napos malacok esetében a malacok viselkedése alapján. Ennek részét képezte egy averziós teszt, amelynek során a malacok egy 4 m hosszú és 20 cm széles pályán kellett áthaladniuk, valamint vizsgálták az állatok vokalizációját, mint a fájdalom egyik potenciális jelét. A kísérlet során azt tapasztalták, hogy 10 perccel az oltás után az im. vakcinázott malacok csoportja szignifikánsan lassabban haladt át a pályán, mint a kontroll és az id. vakcinázott malacok. Emellett az oltás közben a kontrollcsoport

12%-a, az id. 52%-a, az im. csoport 88%-a adott ki hangot. Ennek mérése során a visítás (decibelben mérve) az im. csoportban volt a leghangosabb [37]. Kocák különböző módszerekkel végzett vakcinázásakor tett megfigyelések során szignifikánsan kevesebb akut félelem- vagy fájdalomreakciót észleltek (visítás) az id. tű nélküli módszerrel oltott állatoknál, mint a klasszikus tűs beadási mód alkalmazásakor. Emellett a tűvel vakcinázott kocáknál csökkent aktivitást tapasztaltak, ill. a másnapi látogatáskor a tűvel oltott kocáknál jelentősen megnőtt a hátrálás gondozőik elől, még azon kocák 33%-ában is, amelyek az oltáskor fájdalmat vagy félelmet nem jeleztek. Ezzel szemben, a pihenési és szociális viselkedésben nem volt különbség a csoportok között [38].

Az akutfázis-fehérvérjék a plazmafehérvérjék egy olyan csoportja, amelyek koncentrációja megváltozik a szervezetet ért káros hatásokra (pl. gyulladás, sérülés, fertőzés). Sertésekben a legfőbb akutfázis-fehérvérjék a C-reaktív protein és a haptoglobin, amelyek szintje emelkedik a szervezetet érő akutfázis-reakció során (pozitív akutfázis-fehérvérje) [39]. Több kutatás is arról számolt be, hogy a vérből mérhető gyulladásos paraméterek közül C-reaktív protein, valamint a haptoglobin szintje az im. vakcinázott sertések esetében magasabb volt, mint az id. vakcinázott társaiké, ami intenzívebb gyulladást, és kifejezettebb stressz állapotot jelez [36]. Sertések esetében a stressz szintjének értékelésére nyálból mérhető biomarkerek is jól használhatók (chromogranin-A, alfa-amiláz, kortizol). TEMPLE és mtsai kutatásuk során azt tapasztalták, hogy id. tű nélküli vakcinázás során a nyálban mért chromogranin-A szintje kisebb mértékben növekedett mint a klasszikus im. applikálás során, azonban a nyál alfa-amiláz- és kortizolszintje nem mutatott különbséget a két applikálási mód között [38].

Kórokozók átvitelének csökkentése

A kórokozók iatrogén módon, elsősorban véres beavatkozások (pl. kontaminált sebészeti eszközök, többször használt tűk, vértranszfúzió) során történő átvitele a humán- és állatorvoslás területén egyaránt jól ismert és széles körben publikált jelenség. Számos, állatorvosi szempontból fontos vírus iatrogén átvitele leírásra került, mint pl. a szarvasmarha leukaemiavírusa, a szarvasmarha vírusos hasmenésnek vírusa (BVDV), a lovak fertőző kevésvérűségének vírusa, vagy éppen a sertések reprodukciós zavarokkal és légzőszervi tünetekkel járó szindrómájának vírusa (PRRSV). A iatrogén transzport szempontjából fontos beavatkozások ezen publikációkban a szarvtalanítás, tetoválás, kisebb műtétek, valamint tűk többszöri használata volt [40]. BAKER és mtsainak megfigyelése szerint PRRSV-2-ráfertőzés után 5–7 nappal végzett id., ill. im. vakcinázással (a *M. hyopneumoniae* elleni vakcina ugyanazzal a készülékkel, vagy tűvel beadva a ráfertőzötteket követően a sentinel állatoknak) az összes im. oltott állat (12-ből 12) megfertőződött PRRS-sel, míg az id. oltást követően 12-ből csak egy (8%) [41]. MADAPONG és mtsai állatházi kísérlet körülményei között úgy találták, hogy id. tű nélküli készülékkel a virulens PRRSV nem vihető át érzékeny állatokra, míg im. oltással igen [48]. Fontos megemlíteni, hogy a tű nélküli injekciós módszer alkalmazásával sem lehet teljes mértékben megakadályozni a kórokozók átvitelét, de mindenképpen csökkenthető annak kockázata [40–43].

Gyorsaság

IMEAH és mtsai kutatásuk során azt állapították meg, hogy a tű nélküli vakcinázás gazdasági előnyei elsősorban a munkaerőköltség csökkentéséből adódnak. Kutatásuk során mérték a vakcinázás idejét tű nélküli és tűs módszer esetében egyaránt. Azt tapasztalták, hogy választott malacok esetében a tű nélküli módszer alkalmazása átlagosan 2,3-szor gyorsabb volt, mint a tűvel oltás (tűvel: átlag 9,58 s; tű nélkül: átlag 4,21 s). Ezt azzal magyarázták, hogy több időt vesz igénybe a tű pozicionálása, valamint a tű eltörésének, és az öninjekciózásnak az elkerülése

A tű nélküli vakcinázás jelentősen lecsökkenti a iatrogén kórokozó-átvitel kockázatát

**Jelentős munkaidő-
megtakarítás érhető el
az id. vakcinázással**

nagyobb elővigyázatosságot igényel [44]. GÖLLER és mtsai összehasonlították egyebek mellett az im. és id. vakcinázás időigényét szopós malacok esetében. Eredményeik szerint egy malac id. oltása 11, míg im. oltása 17 másodpercig tartott átlagosan [45]. Az MSD tájékoztatója szerint egy oltófejes id. készülék használata 35%-al csökkenti a vakcinázással töltött időt, két oltófej, így két vakcina egyidejű használata esetén a megtakarított idő akár 50% is lehet. Előnye továbbá, hogy az id. vakcinázás során a beadás helye rugalmasan megválasztható (nyak két oldala, gerincvonal, hátsó láb), míg im. applikációnál a nyak két oldalára kell szorítkoznunk [29].

Helyi reakciók

TEMPLE és mtsai malacokon végzett vizsgálatban a PCV2-vakcinázást követő napon az id. oltott (IDAL) állatok 18%-ában figyeltek meg helyi reakciót (kb. 0,5 cm-es tömött duzzanat) amely az állatok 7%-ában maradt tapintható a 21. napon. Im. vakcinázott malacok esetében a helyi reakciók gyakorisága 1% volt [36]. Egy másik felmérésük során kocák viselkedését, fiziológiai paramétereit (lásd állatjóléti rész) és egyebek között a helyi reakciók gyakoriságát vizsgálták PRRS-vakcina IDAL készülékkel, ill. im. beadását követően. Az id. oltott kocák 50%-a mutatott bőrreakciót 28 és 52 órával a vakcinázás után (0,5 mm átmérőjű gyulladt terület), azonban 28 nappal a vakcinázást követően már nem volt tapasztalható semmilyen elváltozás. Ezzel szemben az im. túvel oltott kocák 9%-a mutatott bőrreakciót 28 órával a vakcinázást követően, ami a 3. npra 22%-ra emelkedett és ezen a szinten maradt a 28. napig. Az elváltozások között akár 3 cm átmérőjű tályogok is előfordultak, amelyek esetenként kifakadtak [38]. Több más közlés egybecsengő megfigyelése alapján elmondható, hogy tű nélküli id. vakcinázás során közvetlen a vakcina beadása után és azt követően 1–2 napig helyi reakció megfigyelhető az oltott állatok döntő többségénél, amely kb. 0,5–1 cm átmérőjű tömött, nem fájdalmas duzzanatban nyilvánul meg és nagyjából a helyes vakcinabeadási technika következménye. Ezek az apró duzzanatok 21–28 nappal az oltás után nyomtalanul eltűnnek. Az id. beadás után a bőrfelületen megjelenő vakcinafolt, amely egyébként a beadott vakcina mennyiségének kb. 10%-a szintén a technika természetes velejárója és nem befolyásolja a hatékonyságot.

**Az id. vakcinázás
során nagyobb
arányban figyelhetők
meg helyi reakciók**

Élelmiszer-biztonság

Tű használata során fennáll a veszélye annak, hogy a tű az állat testébe beletörik, esetleg a tűből apró darabok maradnak a testben, ami megjelenhet a sertéshúsban, így veszélyt jelenthet a fogyasztóra is, továbbá ronthatja a hasított félsertés minőségét ezáltal értékét is. Az oltás helyén kialakuló tályogok előfordulási esélye minimálisra csökkenthető. A vakcinázásra visszavezethető vágóhídi kobzások előfordulása gyakorlatilag nullára csökken [27, 44, 46]. Emellett az istállóban a földre ejtett tűk is sérüléseket okozhatnak (akár le is nyelheti az állat).

Dolgozói biztonság és hibamegelőzés

**A tű nélküli technika
alkalmazása a
kezeléseket végző
személyzet biztonságát
is fokozza**

A tű nélküli technika alkalmazása a kezeléseket végző személyzet biztonságát is fokozza, ugyanis kiküszöbölhetővé válnak a tű által okozott sérülések, véletlen önvakcinázások [44, 46]. HAFER és mtsai a sertéses állatorvosokat érő leggyakoribb veszélyforrásokat mérték fel az USA-ban. Ennek során a megkérdezett állatorvosok 73%-át érte tű által okozott sérülés munkája során [46]. Bár megjegyzendő, hogy a tű nélküli módszer sem 100%-ban biztonságos, használatához képzett személyzetre van szükség [47]. A Hipradermic és IDAL készülékeken a vakcinaadag mennyisége fix és gyárilag beállított, nem módosítható. Mindezek hatására a helytelen mennyiségű vakcina beadása, az eszköz „véletlen elállítódása” miatt is kizárt [29, 30].

Veszélyes hulladék mennyiségének csökkenése

A tű nélküli készülékek használatakor nem kell számolnunk több száz-, esetként több ezer egyszer használatos tű alkalmazásával, hulladékká válásával. Az id. applikátorok által befecskendezett kisebb (legtöbbször az im. adagok 1/10-e) vakcinaadagnak köszönhetően az üres gyógyszeres göngyöleg mennyisége is jelentősen csökken. Fentiekből következik, hogy kisebb lesz a környezeti terhelés, csökkennek a veszélyes hulladékok ártalmatlanítási költségei [29].

EGYES KÓROKOZÓK ELLENI ID. VAKCINÁZÁSSAL SZERZETT TAPASZTALATOK PRRS

MADAPONG és mtsai vizsgálták a PRRSV-2 (korábban: amerikai) elleni vakcinák (Ingelvac PRRS MLV Boehringer Ingelheim, ill. Prime PAC PRRS MLV Merck Animal Health) vakcinavírus ürítését és immunogenitását (ellenanyag, ill. IFN- γ -szekretáló sejtválasz) („A” kísérlet), valamint a virulens PRRSV-vel történt ráfertőzés után végzett vakcinázással a PRRSV átvitelét sentinel állatokra im., ill. id. – hatóanyagot nem tartalmazó adjuvánssal történő – oltás során („B” kísérlet). A vakcinákat a gyártók ajánlásai szerint alkalmazták, az id. vakcinázás IDAL 3G készülékkel történt.

Az „A” kísérlet során az ELISA-teszttel mérhető (tehát döntően IgG) ellenanyagválasz valamivel később (vakcinázás után 28. napra) alakult ki az id. csoportban, mint a két im. csoportban (7–14. napra), de ezt követően egyformán magas szinten maradt. Az IFN- γ -szekretáló sejtek mennyisége ellenben az id. csoportban volt a legnagyobb. A szérumban legkisebb vakcinavírústiteret az id. csoportban mérték, a váladékokban egyik csoportban sem mutattak ki vakcinavírúst. Egyetlen sentinel állat sem hangolódott át.

A „B” kísérletben két csoport nagy, míg másik kettő kisdózisú virulens PRRSV-2-ráfertőzést kapott. Ezt követően az adjuvánssal (Diluvac Forte) végzett im., ill. id. oltás során az id. készülékkel egyetlen sentinel állatra sem sikerült átvinni a PRRSV-t, míg az im. csoportokban minden sentinel állat megfertőződött, függetlenül attól, hogy nagy vagy kis PRRSV-dózist kapott állatokkal oltották együtt [48].

AGUIRRE és mtsainak 2022-ben megjelent cikkében PRRSV-szeronegatív és szeropozitív malacokon vizsgálta a Hipra Unistrain PRRS vakcina immunológiai hatásait, választási korban történő id. és im. vakcinázást követően. A beadást követő 6 héten át hetente vizsgálták a PRRSV-ellenanyag szinteket vírusneutralizációs teszttel. Vizsgálták továbbá az IFN- γ -szintet, lymphocytá-proliferációt és a szérum IL-12-szintjeit is. Az id. oltást immunológiai szempontból az im. beadással egyenértékűnek találták, még a maternális immunitás jelenléte esetén is. A megnézett paraméterek egyikében sem volt a két csoport között szignifikáns eltérés [49].

MARTELLI és társai vizsgálták a Porcilis PRRS (MSD) vakcina id. vagy im. applikálása után kialakuló vakcinavírus- és ellenanyagszinteket, nem vakcinázott kontrollcsoporttal szemben. Minden vakcinázott malacban termelődött PRRSV elleni ellenanyag, néhányban vakcinavírus okozta viraemiát figyeltek meg. A kísérletben részt vevő állatok mindvégig tünetmentesek maradtak. A vakcinázást követő 35. napon intranasalisán vadvírussal fertőzték az állatokat. A ráfertőzést követő érvizsgálatok kimutatták, hogy a vakcinázott csoportokban vadvírus okozta viraemia kialakulása szignifikánsan kevesebb volt nem vakcinázott társaikhoz képest. A vakcina beadásának módjában a vizsgálatok nem mutattak ki különbséget [50].

Mycoplasma hyopneumoniae

JONES és mtsai három különböző kísérletben tanulmányozták a *Mycoplasma hyopneumoniae* (*M. hyo*) vakcina id. applikálást követő hatásait mentes állatokon. Vizsgálataikban részint humán id. oltókészülékeket (Dermo-Jet, ill. VacciJet), részint kicsi (26G) tűvel történő id. vakcinázást alkalmaztak és ezeket im. vakcinázással

Számos kísérletben bizonyították PRRS elleni id. vakcinák hatékonyságát

hasonlították össze. Megállapították, hogy az id. vakcinázás után nagyobb ellenanyag-titer mérhető, mint im. vakcinázás után. Az ellenanyagválasz id. vakcinázás után a 21. napra alakult ki. Ráfertőzés után a bronchusváladékban magasabb IgG- és IgA-szinteket mértek az id. oltott állatokban a placebo kontrollhoz képest és a tüdőelváltozások pontszáma szignifikánsan kisebb volt [51].

GÖLLER és mtsai kutatásukban a 627 malac *M. hyo* elleni id. (338 db) és im. (334 db) vakcinázásnak a napi testtömeg-gyarapodást befolyásoló hatását és helyi reakciókat hasonlították össze. A kísérlet során végzett mérések azt mutatták, hogy az id. oltásnak nem volt negatív hatása a teljesítményre, a megjelenő bőrtünetek csupán a kívánt helyi immunreakció okán keletkeztek és 7 napnál tovább nem mutatkoztak. Emellett az id. vakcinázással időt lehetett megtakarítani az im. oltáshoz képest [45].

TASSIS és mtsai 1051 db, 28 ± 3 napos szopós malacot három vizsgálati csoportba osztottak: *M. hyo* ellen id. és im. vakcinázott, valamint kontroll. Az eredmények alapján a napi testtömeg-gyarapodásban nem volt különbség a két vakcinázott csoport között, azonban ezek jelentősen jobb eredményt hoztak a kontrollhoz képest: $+23$ g/nap, ill. átlagosan $+3,7$ kg a vágási testtömegben. A hízókori légzőszervi betegség klinikai tüneteinek gyakorisága az id. csoport egyedei közt (5,1%) szignifikánsan kisebb volt az im. vakcinázott (9,2%) és a kontroll csoporthoz (15,5%) képest és ehhez hasonló képet mutattak a vágóhídi tüdőelváltozások is [52].

***Mycoplasma hyopneumoniae* ellen is hatékonynak bizonyultak az id. alkalmazott vakcinák**

MARTELLI és mtsai *M. hyo* id. és két másik vakcina im. alkalmazása, valamint kontrollcsoport (csak adjuváns) eredményeit hasonlították össze. A BAL- (bronchoalveolar lavage) minták vizsgálatok az összes csoport PCR-negatív volt *M. hyopneumoniae*. A BAL-mintákból kimutatható IgG és IgM ellenanyagok esetében a 4. és 8. héten nem volt különbség a csoportok között, azonban IgA tekintetében az id. és az egyik im. csoport jelentősen nagyobb értékeket mutatott. A BAL-citokinek közül csak az IL-10 mutatott érdemi különbséget, amely a 8. hétre az id. csoportnál szignifikánsan nagyobb értéket ért el, mint az összes többi csoport. Az IFN- γ -szekretáló sejtek vizsgálatok az id. és az első im. csoportban a 4. és 8. héten is jelentősen nagyobb értéket mértek a kontroll és másik im. csoporthoz képest. A vakcinázás utáni 4. és 8. héten az id. és az egyik im. csoport malacai szeropozitívak voltak, míg a másik im. és kontrollcsoport negatívak. Összességében elmondható, hogy az id. vakcinázás stimulálja a szisztémás humoralis és celluláris immunválaszt, valamint lokális nyálkahártya-immunválaszt is indukál [53].

BEFFORT és mtsai vizsgálatának célja a Porcilis® M Hyo id. ONCE és az egyszer im. beadott M+Pac® vakcinák összehasonlítása ártalmatlanság és hatékonyság szempontjából, telepi körülmények között. A 3 hetes malacokból kialakított két vakcinázott (im., ill. id.) csoport mellett placebo kontroll (Diluvac Forte adjuváns im. ill. id.) is szerepelt. Az id. vakcinát kapott csoport szignifikánsan nagyobb helyi reakciót mutatott (1,5 cm), mint az id. kontroll csoport (0,5 cm), mindkét esetben a 7. napra megszűntek a duzzanatok. Az im. csoportokban nem volt jelentős helyi reakció. A tüdőmintákban PCR-pozitív állatok aránya: 19,2% az id., 25,9% az im. és 40,9% a kontrollcsoportban. A napi testtömeg-gyarapodásban nem volt különbség az id. és im. vakcinázott csoport között, de mindkettő jelentősen jobb volt a kontrollénál (id.: 913,4 g; im.: 924,5 g; placebo: 875,6 g).

Vágóhídi tüdőelváltozásokat tekintve az 5%-nál nagyobb gyulladáisos tüdőterülettel rendelkező egyedek aránya az id. csoportban 7,8%, az im. csoportban 8,8% a kontrollcsoportban 19,2% volt, azaz mind a két vakcinázott csoportban szignifikánsan kisebbnek bizonyult a tüdőelváltozások aránya a kontrollhoz képest [54].

2-es típusú sertéscircovírus – PCV2

Sno és mtsai PCV2 elleni id. vakcina, valamint ezzel egyszerre (a nyak ellentétes oldalába) beadott *M. hyo* elleni id. vakcina ártalmatlanságát és hatékonyságát elemzik, öt állatházi és három telepi vizsgálat során. Az állatházi vizsgálatok során vakcinázott állatok 95%-ában figyeltek meg az id. oltásra általában jellemző apró helyi reakciót (0,5–1 cm tömör duzzanat), míg a telepi vizsgálatokban elvértve tapasztaltak helyi reakciót (legfeljebb 3 cm átmérőjű duzzanat). Ennek oka nyilvánvalóan az állatházi, ill. telepi vizsgálatok körülményeiből adódóan az eltérő megfigyelési pontosság. Összességében ártalmatlansági aggály sem a PCV2 elleni vakcina, sem a két vakcina együttes adása során nem merült fel. Ráfertőzési kísérletekben sem jelentett hátrányt az egyszerre beadás. A telepi vizsgálatok során az elhullási arányban statisztikailag szignifikáns, 5 százalékpontos csökkenést („A” kísérlet), a napi átlagos testtömeg-gyarapodásban mindkét kísérletben szignifikáns növekedést figyeltek meg elsősorban a hizlalási időszakban. A „B” kísérletben vizsgált *M. hyo*-ra jellemző tüdőelváltozások pontszáma szignifikánsan kisebb volt az *M. hyo* és PCV2+*M. hyo* vakcinázott csoportokban a csak PCV2-vel oltott, ill. vakcinázatlan csoportokhoz képest. A PCV2-viraemia mértéke mindkét vizsgálatban szignifikánsan kisebb volt a PCV2, ill. PCV2 + *M. hyo* vakcinázott csoportokban a kontrollhoz képest [55].

Suh és mtsai PCV-2 és *Mycoplasma hyopneumoniae* elleni intradermalis kombinált készítményt (MHYOSPHERE® PCV ID Hipra) alkalmaztak 0,2 ml-es adagban 21 életnapos sertéseken, amelyeket 49 életnaposan *M. hyo*-val (intratrachealis) és/vagy PCV2-vel (intranazalis) fertőztek. A két kórokozóval egyszerre történő ráfertőzéses kísérlet során a vakcinázott állatok növekedési erélye javult a kontrollcsoporthoz képest (ráfertőzés, és ráfertőzést követő 21 nap közötti időszakban mérhető, vakcinázott: $662,86 \pm 68,46$; nem vakcinázott: $479,05 \pm 51,87$). Az oltás megnövelte a PCV2 elleni neutralizáló ellenanyagok, valamint specifikus IFN- γ -szekretáló sejtek mennyiségét a ráfertőzést követően. Ezzel szemben szignifikánsan csökkent a PCV2-viraemia mértéke, a *M. hyo* mennyisége a légcsőben, valamint a tüdő (mycoplasma-szerű elváltozások 0–6 skálán, vakcinázott: $1,92 \pm 0,67$; nem vakcinázott: $4,12 \pm 0,46$) és nyirokszövetek (0–5 skálán– vakcinázott: $1,4 \pm 0,37$; nem vakcinázott: $3,4 \pm 0,81$) elváltozásainak mértéke. Elmondható, hogy a kombinált vakcina hatékony védelmet nyújtott a *M. hyo*-val és PCV2-vel szemben egyaránt [56].

Lawsonia intracellularis

A *L. intracellularis* elleni inaktivált id. vakcinát mind ráfertőzés esetén, mind nagyüzemi körülmények között 2020-ban Jacobs és mtsai vizsgálták. A 3 hetesen id. oltott állatok szignifikánsabban jobb testtömeg-gyarapodást, kisebb mértékű kórokozóürítést (bélvár-PCR), baktériumkolonizációt (ileum mucosa PCR), valamint makroszkópikus és mikroszkópikus ileumelváltozásokat mutattak. A nagyüzemi kísérlet során a *L. intracellularis*hoz köthető elhullás és az összes elhullás 1,2% ponttal esett vissza. A napi testtömeg-gyarapodás 16 g-mal nőtt, a takarmányértékesítés 0,1 kg/kg-mal javult [57].

WERTENBROEK és mtsai egy 2022-es kísérletben vizsgálták az elölt vakcinát im. és id. applikáció során. A kísérlet adatait két különböző év azonos időszakában jegyezték le. Az im. applikációval a napi testtömeg-gyarapodás +55 g/nap, a fajlagos takarmányértékesülés –0,07 kg/kg, a mortalitás –0,4%-kal változott, míg id. applikáció esetén a napi testtömeg-gyarapodás +48 g/nap, a fajlagos takarmányértékesülés –0,09 kg/kg, a mortalitás –0,4% értékeket mutatott. A *L. intracellularis* elleni im. vagy id. állományvakcinázás bevezetése után a felhasznált tylosin mennyiségét 90%-kal sikerült visszaszorítani [58].

PCV2-ellen önmagában és kombinációban alkalmazva is hatékonyak az id. applikált vakcinák

A *L. intracellularis* elleni inaktivált id. vakcina ráfertőzéses és telepi körülmények között is hatékony volt

MEGVITATÁS

Az id. tű nélküli vakcinázásnak számos előnye van az általánosan elterjedt im. (vagy sc.) vakcinabeadási móddal szemben. Ezek együttesen származnak az id. beadásból és a tű nélküli technika alkalmazásából. Csökkenthető a fertőző betegségek állományon belüli terjedése, kiküszöbölhető a beletört tűk kockázata, a vakcinázás helyén tályogok kialakulása. Az állatok fájdalomérzete kisebb. Biztonságosabb a dolgozók számára: csökken az öninjekciózás lehetősége, valamint szükségtelenné válik a használt tűk cseréje és ártalmatlanítása. Csökken a felhasznált oltóanyag mennyisége, az elektronikus szabályozás biztosítja az oltóanyag pontos adagolását és megbízhatóan a bőr megfelelő rétegébe jutását [27, 59]. További előnye, hogy míg az im. beadással egy vakcinabolust juttatunk mélyen az izomszövetbe, a tű nélküli id. technikával szélesebb területen oszlik el a vakcina a bőrben.

A tű nélküli id. technika hátrányaként elsősorban a hazánkban forgalmazott készülékek korlátozott hozzáférhetősége említhető. Az árak igen jelentős, ami viszonylagos, mert szabad kereskedelmi forgalomban nem vásárolhatóak, beszerzésük vakcinatermékekhez kötött. A készülékek tömege sem elhanyagolható, bár az ergonomikusan kialakított (kiegyensúlyozott tömegeloszlású) újabb generációs készülékek használata jóval kevésbé fárasztó, mint a régebbieké.

A növekvő számú tudományos közlések tanúsága szerint a tű nélküli id. vakcinázás sertésben hatékonyság tekintetében legalább egyenértékű, ártalmatlansági, állatjóléti és dolgozói, vakcinabeadási szempontból pedig határozottan előnyösebb az általánosan elterjedt izomba oltással összehasonlítva.

A tű nélküli id. technika hátránya elsősorban a hazánkban forgalmazott készülékek korlátozott hozzáférhetősége

IRODALOM

- Liang F, Loré K (2016) Local innate immune responses in the vaccine adjuvant-injected muscle. *Clin Trans Immunol* 5:e74 <https://doi.org/10.1038/cti.2016.19>
- Combadiere B, Liard C (2011) Transcutaneous and intradermal vaccination. *Human Vaccines* 7:811–827 <https://doi.org/10.4161/hv.7.8.16274>
- Summerfield PA (2018) The dermis as a prime site of delivery. *International Pig Topics* 33:1
- Migliore A, Gigliucci G, Di Marzo R, Russo D, Mammucari M (2021) Intradermal Vaccination: A Potential Tool in the Battle Against the COVID-19 Pandemic? *Risk Manag Healthc Policy* 14:2079–2087 <https://doi.org/10.2147/RMHP.S309707>
- Marquet F, Bonneau M, Pascale F, Urien C, Kang C, Bertho N (2011) Characterization of Dendritic Cells Subpopulations in Skin and Afferent Lymph in the Swine Model. *PLoS ONE* 6:8
- Summerfield A, Meurens F, Ricklin ME (2015) The immunology of the porcine skin and its value as a model for human skin. *Molecular Immunology* 66:14–21 <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.10.023>
- Nestle FO, Di Meglio P, Qin J-Z, Nickoloff BJ (2009) Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol* 9:679–691 <https://doi.org/10.1038/nri2622>
- Fan L, Busser BW, Lifsted TQ, Lo D, Laufer TM (2003) Antigen presentation by keratinocytes directs autoimmune skin disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:3386–3391 <https://doi.org/10.1073/pnas.0437899100>
- Hancock DG, Guy TV, Shklovskaya E, Fazekas de St Groth B (2013) Experimental models to investigate the function of dendritic cell subsets: challenges and implications. *Clinical and Experimental Immunology* 171:147–154 <https://doi.org/10.1111/cei.12027>
- Erdei A, Sármay G, Prechl J (2012) *Immunológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest* pp 78–79; 130–149
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (2015) *Cellular and molecular immunology 8th edition, Elsevier Saunders Philadelphia*
- Soós T, Tuboly S (2009) *Vakcinológia: a fertőző állatbetegségek immunoprofylaxisa: fakultációs tananyag. A/3 Nyomdaipari és Kiadói Kft., Budapest*
- Reichman LB, Hershfield ES (2000) *TUBERCULOSIS A Comprehensive International Approach Second Edition, Revised and Expanded*
- Lambert PH, Laurent PE (2008) Intradermal vaccine delivery: Will new delivery systems transform vaccine administration? *Vaccine* 26:3197–3208 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.03.095>

15. Henderson DA (2011) The eradication of smallpox – An overview of the past, present, and future. *Vaccine* 29:D7–D9 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.06.080>
16. Whelan AO, Clifford D, Upadhyay B, Breadon EL, McNair J, Hewinson GR, Vordermeier MH (2010) Development of a Skin Test for Bovine Tuberculosis for Differentiating Infected from Vaccinated Animals. *J Clin Microbiol* 48:3176–3181 <https://doi.org/10.1128/JCM.00420-10>
17. Mitragotri S (2005) Immunization without needles. *Nat Rev Immunol* 5:905–916 <https://doi.org/10.1038/nri1728>
18. Kale TR, Momin M (2014) Needle free injection technology – An overview. *Innov Pharm* 5. <https://doi.org/10.24926/iip.v5i1.330>
19. Song JY, Cheong HJ, Noh JY, Yang TU, Seo YB, Hong K-W, Kim IS, Choi WS, Kim WJ (2013) Long-term immunogenicity of the influenza vaccine at reduced intradermal and full intramuscular doses among healthy young adults. *Clin Exp Vaccine Res* 2:115 <https://doi.org/10.7774/cevr.2013.2.2.115>
20. Hung IFN, Yuen K-Y (2018) Immunogenicity, safety and tolerability of intradermal influenza vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 14:565–570 <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1328332>
21. Resik S, Tejada A, Lago PM, Diaz M, Carmenates A, Sarmiento L, Alemañi N, Galindo B, Burton A, Friede M, Landaverde M, Sutter RW (2010) Randomized Controlled Clinical Trial of Fractional Doses of Inactivated Poliovirus Vaccine Administered Intradermally by Needle-Free Device in Cuba. *J INFECT DIS* 201:1344–1352 <https://doi.org/10.1086/651611>
22. Anand A, Zaman K, Estívariz CF, Yunus M, Gary HE, Weldon WC, Bari TI, Steven Oberste M, Wassilak SG, Luby SP, Heffelfinger JD, Pallansch MA (2015) Early priming with inactivated poliovirus vaccine (IPV) and intradermal fractional dose IPV administered by a microneedle device: A randomized controlled trial. *Vaccine* 33:6816–6822 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.039>
23. Mohammed AJ, AlAwaidy S, Bawikar S, Kurup PJ, Elamir E, Shaban MMA, Sharif SM, van der Avoort HGAM, Pallansch MA, Malankar P, Burton A, Sreevatsava M, Sutter RW (2010) Fractional Doses of Inactivated Poliovirus Vaccine in Oman. *New England Journal of Medicine* 362:2351–2359 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909383>
24. Resik S, Tejada A, Sutter RW, Diaz M, Sarmiento L, Alemañi N, Garcia G, Fonseca M, Hung LH, Kahn A-L, Burton A, Landaverde JM, Aylward RB (2013) Priming after a Fractional Dose of Inactivated Poliovirus Vaccine. *New England Journal of Medicine* 368:416–424 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202541>
25. Schnyder JL, De Pijper CA, Garcia Garrido HM, Daams JG, Goorhuis A, Stijnis C, Schaumburg F, Grobusch MP (2020) Fractional dose of intradermal compared to intramuscular and subcutaneous vaccination – A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 37:101868 <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101868>
26. Fabrizi F, Dixit V, Magnini M, Elli A, Martin P (2006) Meta-analysis: intradermal vs. intramuscular vaccination against hepatitis B virus in patients with chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther* 24:497–506 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03002.x>
27. Jolie R (2018) Towards a new standard in pig vaccination. *International Pig Topics* 33
28. Molina J, Ortiz M (2020) Hipradermic® across the world: users' overview. In: *The Pig Site*. <https://www.thepigsite.com/articles/hipradermic-across-the-world-users-overview-1>
29. IDAL. In: MSD Animal Health Magyarország. <https://www.msd-animal-health.hu/idal/>. Accessed 26 Oct 2022
30. Swine Intradermal (ID) Needle-free Vaccination | Hipradermic. <https://hipradermic.com/>. Accessed 26 Oct 2022
31. Livestock Products – Pulse Needlefree Systems. <https://pulse-nfs.com/livestock-products/>. Accessed 26 Oct 2022
32. Home – AcuShot Needle-Free Livestock Injection Technologies. In: *AcuShot Needle-Free*. <https://www.acushot.ca/>. Accessed 26 Oct 2022
33. Ferrari L, Borghetti P, Gozio S, De Angelis E, Ballotta L, Smeets J, Blanchaert A, Martelli P (2011) Evaluation of the immune response induced by intradermal vaccination by using a needle-less system in comparison with the intramuscular route in conventional pigs. *Res Vet Sci* 90:64–71 <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.04.026>
34. Frey CF, Bauhofer O, Ruggli N, Summerfield A, Hofmann MA, Tratschin J-D (2006) Classical swine fever virus replicon particles lacking the E^{ms} gene: a potential marker vaccine for intradermal application. *Vet Res* 37:655–670 <https://doi.org/10.1051/vetres:2006028>
35. Temple D, Jiménez M, Escribano D, Martín-Valls G, Díaz I, Manteca X (2020) Welfare Benefits of Intradermal Vaccination of Piglets. *Animals* 10:1898 <https://doi.org/10.3390/ani10101898>
36. Dalmau A, Sánchez-Matamoros A, Molina JM, Xercavins A, Varvaró-Porter A, Muñoz I, Moles X, Baulida B, Fàbrega E, Velarde A, Pallisera J, Puigredon A, Contreras-Jodar A (2021) Intramuscular vs. Intradermic Needle-Free Vaccination in Piglets: Relevance for Animal Welfare Based on an Aversion Learning Test and Vocalizations. *Front Vet Sci* 8:715260 <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.715260>
37. Temple D, Escribano D, Jiménez M, Mainau E, Cerón JJ, Manteca X (2017) Effect of the needle-free “intra dermal application of liquids” vaccination on the welfare of pregnant sows. *Porc Health Manag* 3:9 <https://doi.org/10.1186/s40813-017-0056-3>
38. Jain S, Gautam V, Naseem S (2011) Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioall Sci* 3:118 <https://doi.org/10.4103/0975-7406.76489>
39. Darpel KE, Barber J, Hope A, Wilson AJ, Gubbins S, Henstock M, Frost L, Batten C, Veronesi E, Moffat K, Carpenter S, Oura C, Mellor PS, Mertens PPC (2016) Using shared needles for subcutaneous inoculation can transmit bluetongue virus mechanically between ruminant hosts. *Sci Rep* 6:20627 <https://doi.org/10.1038/srep20627>
40. Baker S, Mondaca-Fernandez E, Polson D (2008) Evaluation of a needle-free injection system (AcuShot™) for reduction of hematogenous transmission of PRRS virus. 4
41. Reinbold JB, Coetzee JF, Hollis LC, Nickell JS, Riegel CM, Christopher JA, Ganta RR (2010) Comparison of iatrogenic transmission of *Anaplasma marginale* in Holstein steers via needle and needle-free injection techniques. *ajvr* 71:1178–1188 <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.10.1178>
42. Sweat JM, Abdy M, Weniger BG, Harrington R, Coyle B, Abuknesha RA, Gibbs EPJ (2006) Safety Testing of Needle Free, Jet Injection Devices to Detect Contamination with Blood and Other Tissue Fluids. *Annals of the New York Academy of Sciences* 916:681–682 <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05361.x>
43. Imeah B, Penz E, Rana M, Trask C, For the Needle-less Injector Study Team (2020) Economic analysis of new workplace technology including productivity and injury: The case of needle-less injection in swine. *PLoS ONE* 15:e0233599 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233599>
44. Göller M, Fels M, Gerdtts W-R, Kemper N (2018) Intradermale versus intramuskuläre Impfstoffapplikation bei Saugferkeln: Vergleich hinsichtlich Hautreaktionen, Leistungsparametern und arbeitstechnischer Gesichtspunkte. *Tierarztl Prax Ausg G* 46:317–322 <https://doi.org/10.15653/TPG-180461>
45. Kumar RB (2012) Needle Free Injection Systems. 1:16
46. Hafer AL, Langley RL, Morrow WM, Tulis JJ (1996) Occupational hazards reported by swine veterinarians in the United States. *Swine Health and Production* 4:14

47. Madapong A, Saeng-chuto K, Tantituvanont A, Nilubol D (2021) Safety of PRRSV-2 MLV vaccines administered via the intramuscular or intradermal route and evaluation of PRRSV transmission upon needle-free and needle delivery. *Sci Rep* 11:23107 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02444-3>
48. Aguirre L, Li Y, Baratelli M, Martín-Valls G, Cortey M, Miranda J, Martín M, Mateu E (2022) Intradermal and intramuscular vaccination with a modified live vaccine against porcine reproductive and respiratory syndrome 1 (PRRS1) induce similar levels of neutralising antibodies or interferon-gamma secreting cells in the presence of maternally derived antibodies. In Review
49. Martelli P, Cordioli P, Alborali LG, Gozio S, De Angelis E, Ferrari L, Lombardi G, Borghetti P (2007) Protection and immune response in pigs intradermally vaccinated against porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) and subsequently exposed to a heterologous European (Italian cluster) field strain. *Vaccine* 25:3400–3408 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.12.050>
50. Jones GF, Rapp-Gabrielson V, Wilke R, Thacker EL, Acvm D, Thacker J (2005) Intradermal vaccination for *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Journal of Swine Health and Production* 13:9
51. Tassis PD, Papatsiros VG, Nell T, Maes D, Alexopoulos C, Kyriakis SC, Tzika ED (2012) Clinical evaluation of intradermal vaccination against porcine enzootic pneumonia (*Mycoplasma hyopneumoniae*). *Vet Rec* 170:261–261 <https://doi.org/10.1136/vr.100239>
52. Martelli P, Saleri R, Cavalli V, De Angelis E, Ferrari L, Benetti M, Ferrarini G, Merialdi G, Borghetti P (2014) Systemic and local immune response in pigs intradermally and intramuscularly injected with inactivated *Mycoplasma hyopneumoniae* vaccines. *Vet Microbiol* 168:357–364 <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.11.025>
53. Beffort L, Weiß C, Fiebig K, Jolie R, Ritzmann M, Eddicks M (2017) Field study on the safety and efficacy of intradermal versus intramuscular vaccination against *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Vet Rec* 181:348–348 <https://doi.org/10.1136/vr.104466>
54. Sno M, Cox E, Holtslag H, Nell T, Pel S, Segers R, Fachinger V, Witvliet M (2016) Efficacy and safety of a new intradermal PCV2 vaccine in pigs. *Trials in Vaccinology* 5:24–31 <https://doi.org/10.1016/j.trivac.2016.01.002>
55. Suh J, Oh T, Chae C (2022) An evaluation of intradermal all-in-one vaccine based on an inactivated recombinant *Mycoplasma hyopneumoniae* strain expressing porcine circovirus type 2 (PCV2) capsid protein against Korean strains of PCV2d and *M. hyopneumoniae* challenge. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 90–91:101911 <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2022.101911>
56. Jacobs AAC, Harks F, Pauwels R, Cao Q, Holtslag H, Pel S, Segers RPAM (2020) Efficacy of a novel intradermal *Lawsonia intracellularis* vaccine in pigs against experimental infection and under field conditions. *Porc Health Manag* 6:25 <https://doi.org/10.1186/s40813-020-00164-0>
57. Wertenbroek N, Broere J, Smit H (2022) Field data of use of *Porcilis Lawsonia im. and id.* vaccination on a Dutch closed sow herd. ESPHM 2022 Budapest
58. Chase CCL, Daniels CS, Garcia R, Milward F, Nation T (2008) Needle-free injection technology in swine: Progress toward vaccine efficacy and pork quality. *Journal of Swine Health and Production* 16:8

Közlésre érk.: 2022. dec. 16.

Afilaria® SR



DIROFILARIA ELLENI ÉVES INJEKCIÓ

EGYSZERŰ
alkalmazás



MICROSPHERE
szabadalom



1 INJEKCIÓVAL
A TELJES SZÚNYOGSZEZON
ALATT TARTÓ VÉDELEMÉRT!



3 HÓNAP
hűtőben
(elkészítés után)



PARAZITA
FERTŐZÉS MEGELŐZÉSE
újra a praxisodban



AFILARIA® SR 3,4mg/ml moxidektin injekció kutyáknak

- Egy hónappal a köztigazda (szúnyogok) aktivitásának kezdete előtt alkalmazva a készítmény tartósan **hatékony a fertőzés kockázatának teljes időtartama alatt** a *D. immitis* által okozott szívférgesség és a *D. repens* által okozott bőrelváltozások ellen Európában
- A készítmény **nagyon biztonságosnak** bizonyult még az ivermektinre érzékeny fajtáknál és a szívférgesség tesztben pozitívnak talált állatoknál is
- A moxidektin lassú felszabadulása az Afilaria® SR **eredeti microsphere biztonságos és védett* technológiájának** köszönhetően
- Az injekcióban beadott moxidektin biztonságossága vemhes szukáknál bizonyított
- **3 hónap** eltarthatóság hűtőben (elkészítés után)
- Több mint kétfélmillió kezelt kutya
- Keresse állatorvosánál



*A nemzetközi szabadalom a Fatro kizárólagos tulajdona WO 2017/045966

Shaping the future
of animal health

Virbac

(70) 776-15-74 • (70) 365-75-48 • (70) 776-10-55 • (70) 512-64-55
www.virbac.hu

Creation of a large-scale, farrow-to finish swine herd, certified as PRRS „Vaccine-free (MV)”

K. Fornyos¹
L. Szegedi²
P. Nagy²
I. Sántha²
I. Makkai³
L. Búza³
G. Kardos⁴
T. Molnár¹⁶
Á. Bálint⁵
I. Szabó^{6*}

PRRS szempontjából „Mentes vakcinázott (MV)” minősítésű nagylétszámú, fialástól a vágásig típusú sertésállomány létrehozása

Fornyos Kinga¹, Szegedi László², Nagy Patrícia², Sántha Imre², Makkai István³, Búza László³, Kardos Gergő⁴, Molnár Tamás¹⁶, Bálint Ádám⁵, Szabó István^{6*}

1. Eurofins Vetcontrol Kft. – Animal Health Testing Laboratory, H-1211 Budapest, Déli-bekötő út 8

2. Nagyhegyesi Agrár, Hajdúböszörmény

3. Intervet Hungaria Értékesítő Kft., Budapest

4. Hajdú-Bihar Vármegyei Kormányhivatal Agrárügyi Főosztály, Debrecen,

5. Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal, Állategészségügyi Diagnosztikai Igazgatóság, Budapest

6. PRRS Nemzeti Mentés Bizottság, Budapest

* e-mail: iszabodr@t-online.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők közleményükben bemutatják egyes szaporodásbiológiai mutatók alakulását a PRRS-fertőződés és a mentesítés fázisaiban. A nagylétszámú, fialástól a vágásig típusú, PRRS-fertőzött állományok mentesítése során a tenyészállomány vakcinázását negyedévente végezték. Az utódállományban az immunizálás eredményességét laboratóriumi vizsgálatokkal ellenőrizték, és pontosan meghatározták annak megszüntethetősége időpontját. Ugyanakkor a belső járványvédelem alkalmazott módszereit szükség szerint felülvizsgálták. Ennek eredményeképpen a telep teljesítette a mentes, vakcinázott sertéstelepre vonatkozó hatósági követelményeket.

SUMMARY

Background: One of the biggest challenges in the eradication of PRRS in Hungary's pig herds was the eradication from large-scale farrow to finish farms. Among the methods used for this purpose, the depopulation-repopulation is obviously the safest, but also the most expensive procedure.

Objectives: Specialists have continuously strived to develop a method and to apply it under Hungarian conditions, which enables the immunization of the breeding stock, but ensures virus-free rearing for the entire life stage of the offspring. Since 2017, the international regulations of PRRS have provided the opportunity for this.

Materials and Methods: Studies were carried out on a pig farm with 850 sows, from farrowing to slaughter, located in the county with the highest density of pigs in Hungary and the one most infected with PRRS in 2014. The farm was infected with the disease until 2016, and then in 2016-17, with a complete depop-repop with high animal health status was put into production. At the beginning of 2018, the farm was infected with a strain of the PRRS virus that did not occur in the previous herd. During the eradication of this herd, the mass vaccination of the breeding stock was carried out quarterly. The effectiveness of the vaccination in the progeny was checked with laboratory tests (PRRS ELISA, PRRS PCR DIVA), and with these tests the time when the immunization of the progeny could be stopped was precisely determined. At the same time, the methods of internal epidemic prevention were regularly revised.

Results and Discussion: In 2021, the farm met the official requirements of a free, vaccinated pig farm from farrowing to slaughter, for which it received a certificate. The authors present the evolution of some reproductive biological indicators (stillbirths and live births per farrowing) during the phases of infection and eradication.

SERTÉS

A sertéságazatban a nemzetközi irodalmi adatok alapján a sertés reprodukciós zavarokkal és légzőszervi tünetekkel járó szindrómája (porcine reproductive and respiratory syndrome, PRRS) a legjelentősebb gazdasági kárt okozó fertőző betegség [1]. 2021-es vizsgálatok szerint Németországban, 21 telep adatainak vizsgálatával a betegség kártételét kocánként 255 €-nak találták, miközben a telepek profittermelése 19,1–41%-kal csökkent [2]. Ez vezette a magyar sertéságazat stratégiáját kidolgozó szakembereket a betegség elleni mentesítés szükségességének megértéséhez. E felismerés során 2014 és 2022 között Magyarország valamennyi sertésállománya megszabadult ettől a kórokozótól [3–5].

A PRRS világszerte a legjelentősebb gazdasági kárt okozó fertőző betegség a sertéságazatban

A hazai PRRS-mentesítés során az állománycsere volt a leghatékonyabb, de egyben legdrágább módszer

Hazánkban a nagylétszámú telepek túlnyomó többségét alkotó, ún. fialástól a vágásig típusú, PRRS-fertőzött telepek PRRS-mentesítésére a Nemzeti PRRS Mentelési Terv első változata az alkalmazható módszerek között a teljes állománycsere [6], a forgalmi korlátozást, állomány fokozatos cseréjét (roll over) [7] és a szelekciós mentesítést (test and removal) nevesíti [8]. Ezek közül az állománycsere nyilvánvalóan a legbiztonságosabb, de egyben legdrágább eljárás is.

Az egyéb módszerek hazai megvalósítása során folyamatosan ütköztünk abba az akadályba, hogy a hazai sertéstelepi gyakorlatban általánosan előforduló technológiai napi rutin (az egyes épületek [légterek] egyszerre ürítése – egyszerre telepítése, a csoportokban lemaradó egyedek hozzáadása a következő csoportokhoz, a kocasüldő-utánpótlás együttartása a hízócsoportokkal, a belső és külső járványvédelmi szabályok rendszeres be nem tartása) nagyon megnehezíti, már-már lehetetlenné teszi az ilyen módszerek alkalmazását.

Azt tapasztaltuk, hogy egy-egy telepen el lehet érni, hogy a kocáktól malacaik irányába ható vertikális, ill. az azonos korcsoportokban a horizontális fertőződés megakadályozása révén a telep utódállományának valamely korosztálya (választott, előnevelt malac, hízó) hosszabb időn keresztül mentes maradjon ettől a fertőző betegségtől, de nagyon gyakran megtörténik, hogy a figyelem lankadtával az idősebb, még fertőzött korosztályok (pl. hízók) fertőzik fiatalabb társaikat (vertikális fertőződés).

Ezen tapasztalatok alapján próbáltunk olyan módszereket kidolgozni és a gyakorlatban alkalmazni, amelyek megalapozottá teszik a „PRRS-mentes vakcinázott állomány minősítés” kritériumait. A módszer alkalmazásának egyik kulcsfontosságú eleme a gyors laboratóriumi diagnózis, amelynek módszerét Fornvos és mtsai foglalták össze [9].

Dolgozatunkban azokat a körülményeket, lehetőségeket, buktatókat, sikereket és a sikertelenségek okait kívántuk elemezni, amelyeket egy nagylétszámú, fialástól a vágásig típusú, nagy sertéssűrűségű, magyarországi megyében található állomány PRRS-mentesítésével szereztünk.

ANYAG ÉS MÓDSZER

TELEP

A vizsgálatokat egy 850 kocás, fialástól a vágásig típusú sertéstelepen végeztük. A telep Magyarország legnagyobb sertéssűrűségű, 2014-ben PRRS-sel a legnagyobb mértékben fertőzött megyéjében található. A telepen a tenyésztutánpótlásra szánt kocasüldők előállítását a saját állományból történik. A telepen csak keresőkanok vannak, a termékenyítés vásárolt spermával zajlik. A fiastatásban a malacok átlag 4 hétig, maximum 32 napos korig tartózkodnak. A választást követően az előnevelés során a tenyész kocasüldő-jelöltek egy légtérben, de fizikailag elkülönítetten vannak tartva a hízó állománytól. A hizlalás 70 napos életkor körül, 26–30 kg testtömeggel kezdődik a hizlaló épületekben, termenkénti egyszeri ürítéssel. Egy hizlaló épületben, egy légtérben 2 hizlaló terem található. A vágásra értékesítés 100–115 kg testtömegben történik. 2018

A vizsgálatokat egy 850 kocás, fialástól a vágásig típusú sertéstelepen végezték

végéig a gazdaság rendelkezett egy saját tulajdonú 2000 férőhelyes hizlaldával is. Itt történt a tenyésztelepen évente előállított hízók közel 40%-ának hizlalása.

A 2008-tól PRRS-fertőzött telep sertésállományát 2016-ban lecserélték, ami 2018-ban ismét fertőződött a vírussal

A TELEP PRRS-FERTŐZŐTTSÉGÉNEK TÖRTÉNETE

- időszak:** 2008–2016 júniusáig terjedően: PRRS-fertőzött telep. Az állomány fertőzött – a bejelentési kötelezettség alá tartozó fertőző sertésbetegségeken kívül – valamennyi nagy gazdasági kárt okozó fertőző betegséggel (járványos tüdőgyulladás/mycoplasmosis, tüdő- és mellhártyagyulladás/actinobacillosis, ileitis, sertésdysenteria, torzító orrgyulladás, circovirozosis, parvovirozosis), amelyek ellen vakcinázással folyik védekezés.
- időszak:** 2016. augusztus – 2018. január: A nagy gazdasági kárt okozó fertőző betegségektől mentes állománnyal történő feltöltés és üzemelés. Az állomány mentes Aujeszky-beteségtől, brucellosistól, sertés-leptospirosistól, PRRS-től, mycoplasmosistól, actinobacillosistól, torzító orrgyuladástól, sertésdysenteriától és rühösségtől.
- időszak:** 2018. január: Az állomány befertőződése a PRRS vírussal és ezt követően a PRRS szempontjából „MV” minősítés elérésének időszaka. Az állomány 2018. január hónap során fertőződött egy Hollandiából, PRRS-fertőzött Magyarországra behozott hízóalapanyag szállítmányban azonosított PRRS-vírussal. A fertőződés módja, hogy a nevezett hollandiai eredetű vírussal fertőzött telep és az e dolgozatban szereplő állományból ugyanarra a vágóhídra történik vágósertés-értékesítés, és ennek során nem megfelelően tartják be a járványvédelmi előírásokat (élőállat-szállítás).

A mentesítés módszerének az állomány vakcinázás melletti fokozatos cseréjét választották

A mentesítés módszere: az állomány fokozatos cseréje úgy, hogy az aktív immunitással rendelkező, vadvírussal az életük során nem találkozó állatok kiszorítják a telepről a fertőződés időpontjában bennálló sertéseket, majd hosszú távon a teljes utódállomány immunizálásának megszüntetését követően, belső járványvédelmi módszerekkel és folyamatos laboratóriumi monitoringvizsgálatokkal annak a biztosítása, hogy az utódállomány egész életében érintetlen maradjon a telepen esetleg fennmaradó PRRS vírustól. 2021. október 14.-én az illetékes Megyei Kormányhivatal Járási Hivatala az állományt a sertés reprodukciós zavarokkal és légzőszervi tünetekkel járó szindrómájától (PRRS-től) mentes, vakcinázott, a fialástól-a vágásig típusú állománynak minősítette.

AZ EGYES IDŐSZAKOKBAN ALKALMAZOTT PRRS ELLENI IMMUNIZÁLÁS MÓDSZERE ÉS A VAKCINA

- időszak:** alkalmazott oltóanyag: UNISTRAN PRRS (Hipra, Girona, Spanyolország). Az alkalmazás módja: intramuscularisan a tenyész kocasüldő 2 alkalommal a tenyésztésbevitel előtt, lefialt kocák 6 nappal a fialás után, kanok 4 havonta. Az utódállomány nincs vakcinázva.
- időszak:** nincs PRRS elleni immunizálás, mert mentes az állomány.
- időszak:** alkalmazott oltóanyag: PORCILIS PRRS (MSD, Rahway, NJ, USA). Az alkalmazás módja: intradermalisan 2018. február 9–10-én (6. hét az évben) a teljes bent álló állomány immunizálása, majd ennek megismétlése 4 hét múlva. Valamennyi 1 hétnél idősebb malac is immunizálásra került. Az immunizálás rendje ezt követően: tenyészállomány minden egyede 3 havonta, a malacok 2 hetes, 6 hetes és 10 hetes életkorban történő immunizálása.

MONITORINGVIZSGÁLATOK

- időszak:** a jogszabályban előírt (félévente ellenőrző, ill. vetélésekkel összefüggő) vizsgálatok.
- időszak:** a jogszabályban előírt minősítő és ellenőrző vizsgálatok.

A vakcinázás mellett kiterjedt monitoringvizsgálatok folytak

A PCR-vizsgálat vad- és vakcinavírust elkülönítő, ún. DIVA-módszerrel történt

3. időszak:

- *tenyészállatok*: félévente ellenőrző vizsgálatok
- *választott malacok*: almonként 3 malac PRRS-vizsgálata a választás előtt
- *előnevelt malacok*: az utónevelés végén (70–80 naposan még az utónevelésben tartózkodó), nevelésenként 60 malac PRRS-vizsgálata
hízósertések: A hizlaldába telepítést követően 30 nappal és a hizlalási fázis befejezésekor 60–60 sertés PRRS-vizsgálata

LABORATÓRIUMI PRRS-VIZSGÁLATOK

- ellenanyag-kimutatás*: szérumból, PRRSV elleni ellenanyagok jelenlétére ELISA-vizsgálatok történtek az Ingezim PRRS Universal kit (Ingenasa, Madrid, Spanyolország) használatával
- virológiai vizsgálatok*:
 - A PRRS-vírus kimutatása szérumból Virotype PRRSV real-time PCR módszerrel (Qiagen, Hilden, Németország) történt
 - A PRRSV PCR-vizsgálata DIVA- (Differentiating Infected from Vaccinated Animals, vad- és vakcinavírust elkülönítő) elven szérummintából FORNYS és mtsai [9] leírása alapján (elkülönítő TaqMan RT-PCR) történt. Ezen módszer alkalmazásával a lehetőség van az adott minta PRRS PCR-eredménye alapján annak meghatározására, hogy a pozitívítást a telepet befertőző PRRS-vírus vagy a vakcinázásra használt vírus okozza-e.

Vizsgálataink során elemeztük a telepi állomány termelési teljesítményét (fialásonként élve/halva született malac, választott malac/koca/év) a különböző időszakokban.

EREDMÉNYEK

A 3. IDŐSZAKBAN A TELEP „PRRS VAKCINÁZOTT MENTES” MINŐSÍTÉSÉNEK ELÉRÉSE

2019 februárjától alkalmazott módszerekkel teljes állomány kétszeri immunizálása, belső járványvédelem fokozása (pl. reggelit és ebédet is külön cég hozza a telepi dolgozóknak és az nem tartalmazhat sertésből készült alapanyagot), az egyes csoportokban a PRRS vadvírus megjelenésének ellenőrzése során 2019 májusára eljutottunk oda, hogy 1900 megszületett malac választáskori vizsgálata során mindösszesen egy alomban találtuk meg a telepi vadvírust (ORF5 szakasz szekvenálása alapján). Ezen eset során a malacok anyja selejtezte lett, a malacok ugyan átkelettek a battériára, de az ottani ismételt során már nem tudtunk PCR-pozitívítást kimutatni. Összesen 8 battériás teremben (abban a teremben, ahova a PCR pozitív malacok kerültek és a környezetükben lévő további termekben), termenként 48 minta (kutricánként 3 minta) vizsgálatát végeztük el, negatív eredménnyel.

2018 és 2020 márciusa között a vágóhídon levágott kocák közül 410 esetben végeztük el a tonsillák PCR-vizsgálatát. Ez 17 esetben (4,15%) vezetett pozitív eredményre, de a mintákból a PRRSV sem ORF5 sem ORF7 szakaszainak szekvenálása sem sikerült egyszor sem.

A vetélések kivizsgálása során (30 eset) egy PCR-pozitív mintát találtunk, amelynek ORF5 szekvenálásával a Porcilis PRRS vakcinavírust határoztunk meg.

A biztató eredmények okán a 2019 májusban a választott malacok vakcinázását a battérián áttettük a hizlaldába helyezéskori időre. Ezt követően 2019 júniustól gyakorlatilag folyamatosan megtaláltuk a 70 napos, battérián tartott korosztályban, a szekvenálás során a telepet befertőző, vad típusú PRRS-vírus ORF5 szekvenciáját. Ugyanezt tapasztaltuk a hízóállomány vizsgálata során is.

Véleményünk szerint a battéria fertőződése a hizlaldából vertikálisan történt, és ennek nem csak a vakcinázás hizlaldába helyezése volt az oka, hanem az akkoriban jelentős, munkaerőhelyzet miatti fluktuáció, fegyelmezetlenség.

2019 szeptemberében újrarendeltük a mentesítés helyzetét és a következő intézkedéseket vezettük be:

1. Megerősítettük a telep vezetését,
2. ennek révén a dolgozókkal szorosabb együttműködést alakítottunk ki a feladatok indokainak megértése révén,
3. az 1. és 2. pontok segítségével a belső járványvédelem fokozása.
4. Szeptember 15-től az utódállomány vakcinázása ismét a választáskor történt, akkor minden állat immunizálva lett, aki éppen a battérián volt.
5. Tovább folytattuk és befejeztük a 2018-as befertőződéskor meglévő kocák fokozott selejtezését.
6. Monitoringvizsgálatok: a vizsgálatokat az EUROFINS Kft. laboratóriumában kell végezni, ahol lehetőség van az eredmények gyors megérkezésére, ami az esetlegesen PCR-pozitívnak bizonyuló almok esetében a selejtezést még a fíaztatóból való kihelyezés előtt lehetővé teszi.
7. A vizsgálatokat rendszeresen, csoportonként (fíaztató, battéria, hizlalda) nyomon kell követni, úgy, hogy az egyes fázisok egymás után következősége meghatározható legyen.

2020 első félévére a vizsgált 1737 választott malac közül 168 volt PCR-pozitív, de egyik sem volt vadvírus

2020 első félévében, a fenti eljárásokat alkalmazva 1737 választott malac közül 168-at találtunk PCR-pozitív, de valamennyi esetben a vakcinavírust azonosítottuk. 2020 júniusában abbahagytuk a választott malacok immunizálást, és csak a hizlaldába kerülés előtt az előhízók vakcinázását folytattuk. 2020. júniustól decemberig 1500 battériás malac vérvizsgálata során 204 minta volt PCR-pozitív, de ugyancsak valamennyi vakcinavírus miatt.

2020 során bevezettük a 110–120 napos korú, már a hizlaldában lévő hízók monitoringvizsgálatát. 2020-ban 1631 ilyen vizsgálatot végeztünk és ezek közül 237 minta volt vakcinavírusra PCR-pozitív.

2021-re az eredmények lehetővé tették azt a döntést, hogy abbahagyjuk a battéria végén, a hizlaldába telepítéskor a sertések vakcinázását. Az első olyan hizlaldai telepítés, amely egész élete során nem kapott vakcinát 2020. december 19-én történt.

2021. január-októberi időszakban 3720 választott malac közül mindösszesen 36 (0,97%), 2278 70 napos malac közül 24 (1,05%) volt PCR-pozitív a vakcinavírus tekintetében. Ugyanakkor 1437 vágásérett hízó szerológiai (ELISA) vizsgálata során két terem, 117 állatán kívül az összes többi negatív eredményt adott. (Ezen 117 állat szeropozitivitása okaival később részletesen foglalkozunk.)

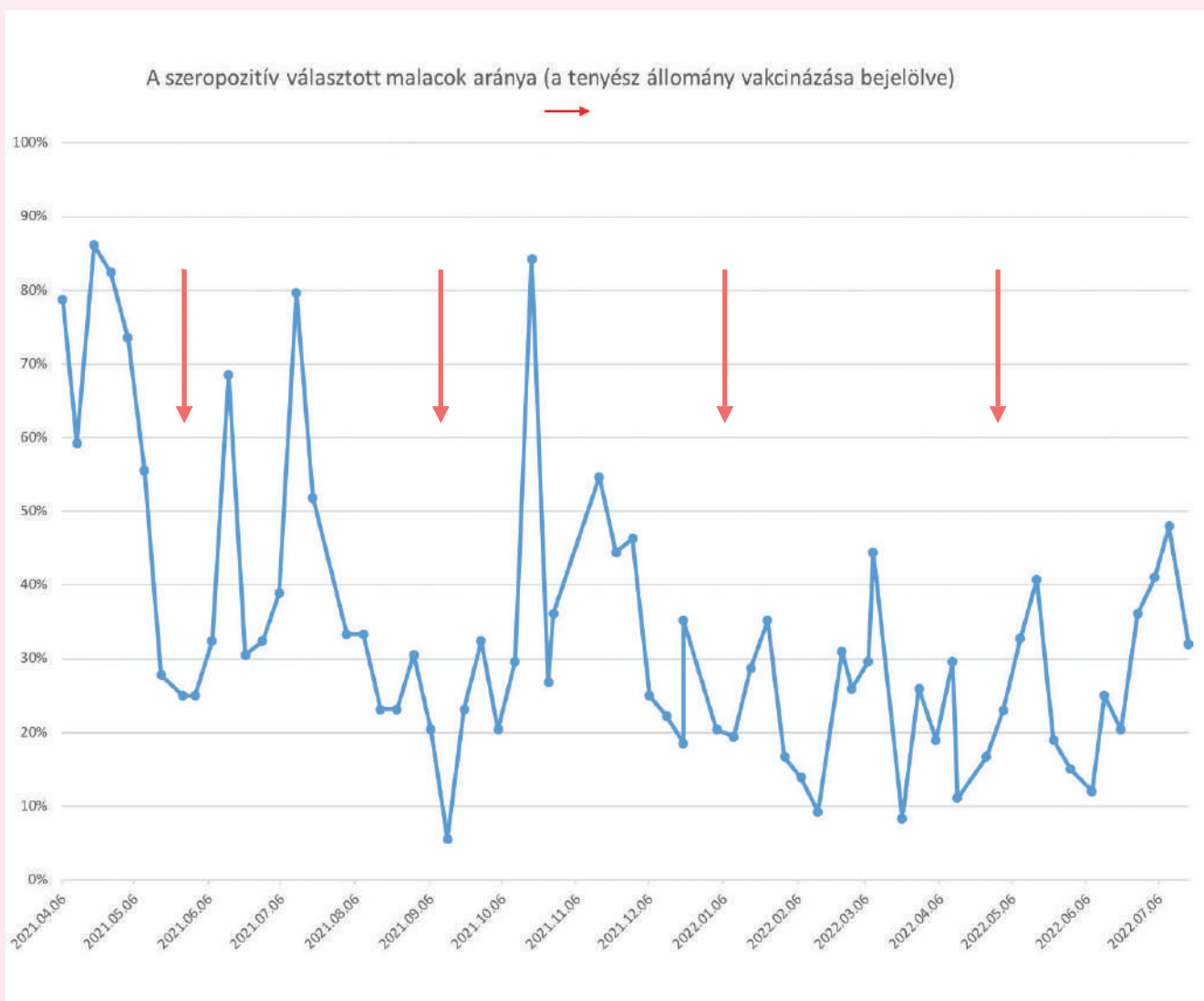
2021. októberben az illetékes Megyei Kormányhivatal Járási Hivatala az érvényes jogszabályok teljesítése eredményeképpen a telepet *PRRS-től mentes, vakcinázott, a fialástól a vágásig típusú állománynak* minősítette.

2021. októberben az állomány PRRS-től mentes, vakcinázott, a fialástól a vágásig típusú állomány minősítést kapott

NÉHÁNY TAPASZTALAT A TENYÉSZÁLLOMÁNY PORCILIS PRRS INTRADERMALIS VAKCINÁZÁSÁVAL KAPCSOLATOSAN

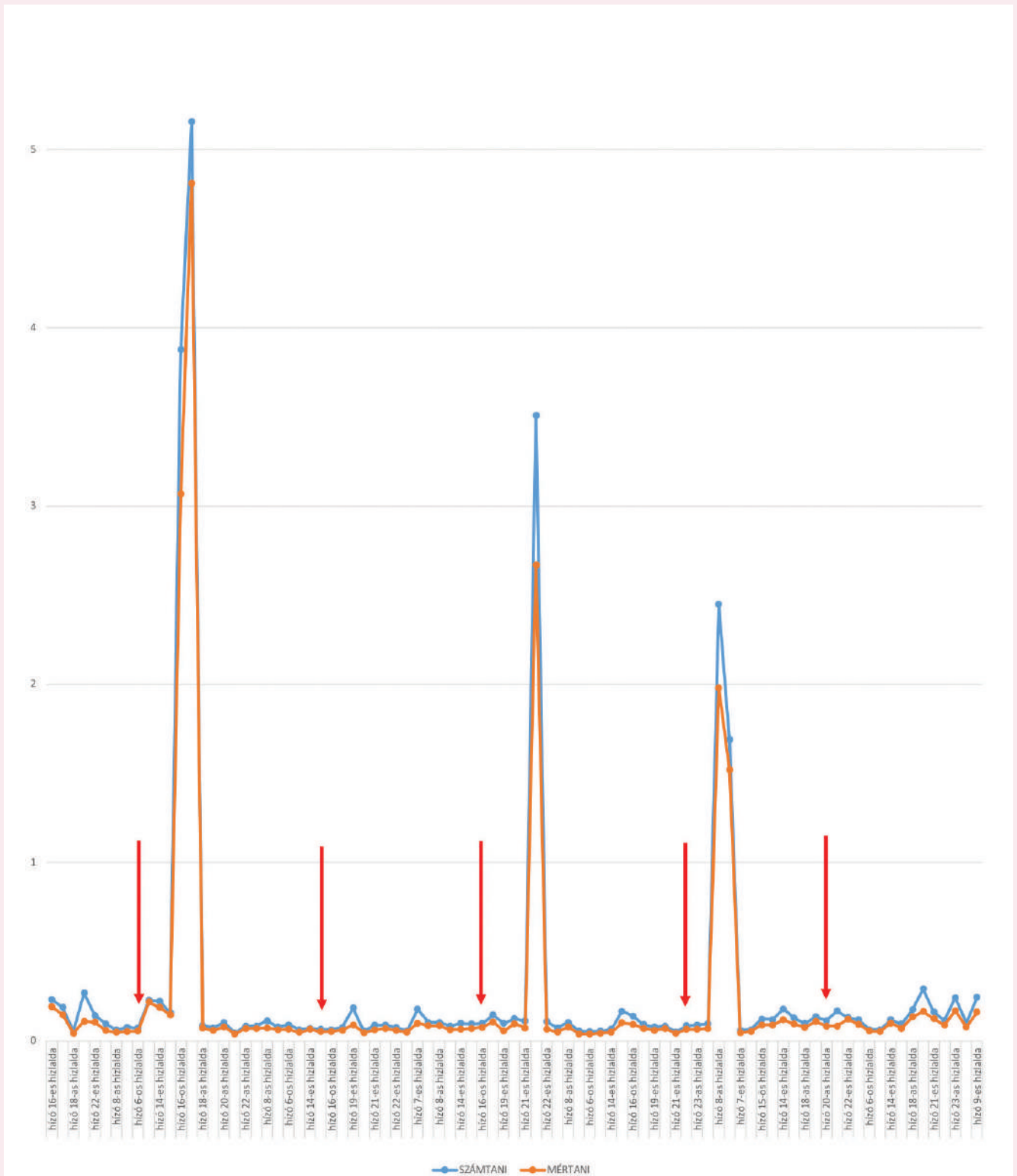
1. A tenyészállomány rendszeres időközrel (általában negyedévente) elvégzett vakcinázásának hatása egyértelműen kimutatható volt a választott malacok szeropozitivitási mértékének alakulásában. Láthatóan a vakcinázásokat követően emelkedett a választott malacok között a szeropozitív állatok aránya. Ez az érték 2–3 hét eltelte után kezdet ismételtlen csökkenni. Ugyanakkor fontos megfigyelés, hogy a szeropozitív választott malacok aránya tendenciájában folyamatos csökkenést mutatott (1. ábra).
2. Kiemelten fontos tapasztalat, hogy vágásérett hízók hetente elvégzett szerológiai vizsgálata során, az OD-értékek számtani átlaga és mértani közepe azt mutatta, hogy a tenyészállomány intradermalis vakcinázása után három esetben is emelkedett OD-értékkel jelent meg a hízóállományban a szeropozitivitás (2. ábra). Külön érdekes, hogy az esetek közül Porcilis PRRS vakcinavírus okozta PCR-pozitivitást mindösszesen a legutolsó esetben tudtunk kimutatni a

hízóknál (természetesen soha nem fordult elő vadvírus okozta PCR-pozitivitás sem). Mindez különösen ráirányítja a figyelmet, hogy az élővírust tartalmazó vakcinával történő immunizálás során még a legjobban kidolgozott belső járványvédelmi szabályok alkalmazása is javítható. A folyamatos vizsgálatok – eredményeink ismeretében – a problémára történő figyelemfelhívás hatására a következő 2 immunizálás során már nem terjedt át a vakcinavírus a tenyésztő-állományról a hízóállatokra.



1. ÁBRA. Választott malacok PRRS-szeropozitivitásának %-os aránya a tenyésztőállomány negyedévenkénti vakcinázása függvényében

FIGURE 1. Percentage of PRRS seropositivity of weaned piglets depending on the effects of quarterly vaccinations of the breeding herd



2. ÁBRA. A tenyészállomány Porcilis PRRS intradermalis vakcinázás (piros nyilak) hatása az egy telepen tartott hízóállomány PRRS szerológiai vizsgálata OD-értéke átlagára (SZÁMTANI) és mértani közepére (MÉRTANI)

FIGURE 2. The effect of Porcilis PRRS intradermal vaccination (red arrows) of the breeding stock on the average and geometric mean of the OD value of the PRRS serological test of the fattening stock kept on the same farm

A TELEP TERMELÉSI MUTATÓINAK ALAKULÁSA A MŰKÖDÉS EGYES IDŐSZAKAIBAN

A vizsgált 1. időszakban, az utolsó teljes évben, 2015-ben a PRRS-vírussal fertőzött (ezen kívül fertőzött a sertésdysenteria, a torzító orrgyulladás, a mycoplasmosis, az actinobacillosis, az ileitis, a circovirosis, a parvovirosis kórokozójával, mentes az Aujeszky-betegségtől, brucellosistól, leptospirosistól) magyar hibridsertés-állományban az egy fialásra jutó élve született malacsám 11,7 volt. Nem volt adatunk a halvaellések nagyságrendjére.

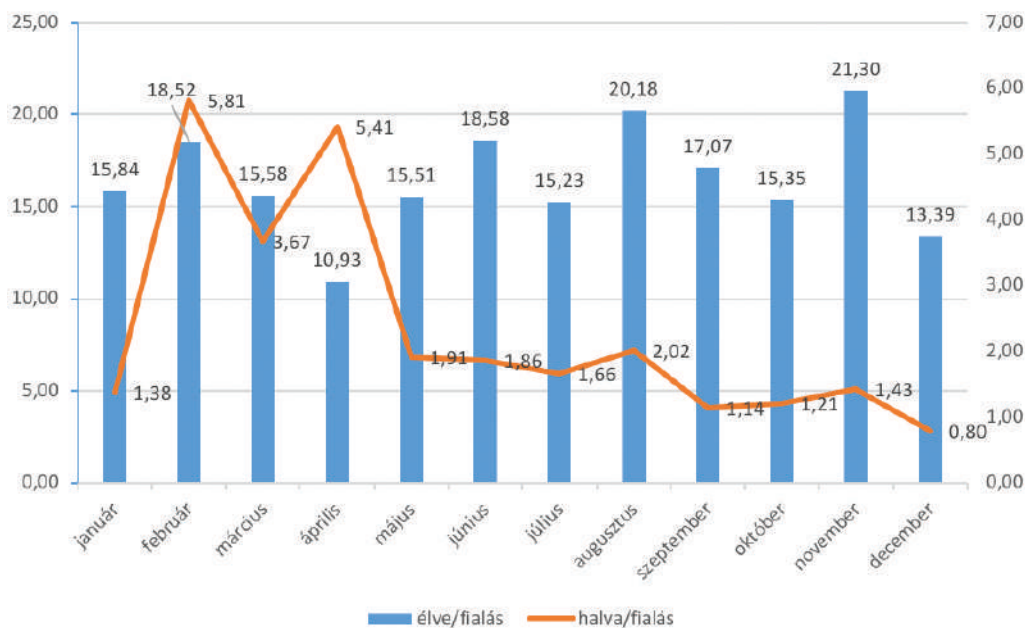
Az állománycserét követően vizsgáltuk a telep termelési mutatói közül a fialásonkénti élve és halvaszületés arányát, a 2. időszak első teljes évétől 2017-ben, majd a 2018-as befertőződést követően évente. Így ugyanazon genetikai háttérű állomány szaporodásbiológiai mutatóit tudtuk összehasonlítani a PRRS-fertőzés hatását vizsgálva, majd a PRRS stabilizálás (a tenyészállomány vakcinázása, belső járványvédelem szigorítása, az utódállomány immunizálása megszüntetése) időszakának, és a már minősített „PRRS MV mentes” státusz elérése utáni helyzetet összevetve.

A PRRS és számos egyéb, nagy gazdasági kárt okozó fertőző betegséggel *terhelt*, magyar hibridsertés-állományban a fialásonkénti 11,7-es élve született malacsám, az állománycserét követő, Danbred genetikájú, a legtöbb nagy gazdasági kárt okozó fertőző betegségtől mentes állomány első teljes évének teljesítménye e mutató tekintetében 16,38 (a korábbi érték 140%-a) volt, ami azt jelenti, hogy kocánként 5 malac született élve az előzőhöz képest.

A csupán egy teljes évi, PRRS-mentes időszakot követően, ugyanaz a genetikai értékű, magas állategészségügyi státuszú, de 2018-ban PRRS-vírussal befertőződött állományban a vírusfertőzés hatása az állomány teljesítményére a fialásonkénti halvaszületett malacok számában drámai volt: 2,43-szorosára nő ez a mutató. 2018-ban a PRRS-vírusfertőzés hatását a fialásonkénti élve és halvaszületett malacok számának alakulásáról a 3. ábra mutatja.

Az eredeti állomány fialásonkénti 11,7-es élve született malacsáma az állománycserét követően 16,38-ra javult

Az új állomány a befertőződését követően a fialásonkénti halvaszületett malacok száma 2,43-szorosára emelkedett

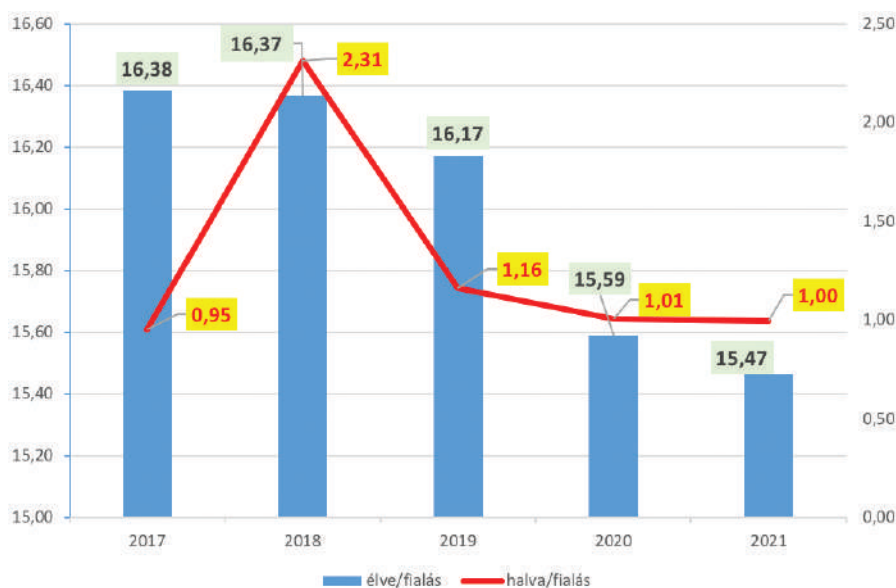


3. ÁBRA. Az élve és halvaszületések arányának alakulása fialásonként 2018-ban

FIGURE 3. Evolution of the ratio of live and stillbirth piglets per farrowing in 2018

Az „MV” státusz eredményessége jelentősen megközelítette a mentes, nagy genetikai értékű állomány teljesítményét

A PRRS-fertőződést követő konszolidáció, stabilizálás eredményeképpen nem álltak teljesen vissza az állománycserét követő értékre a termelési mutatók. Összességében azonban az „MV” státusz eredményessége – a termelési mutatókban – jelentősen megközelítette a mentes, nagy genetikai értékű állomány teljesítményét (4. ábra).



4. ÁBRA. Az élve és halvaszületések arányának alakulása fialásonként 2017–2021-ben

FIGURE 4. Evolution of the ratio of live and stillbirth piglets per farrowing between 2017 and 2021

MEGVITÁTÁS

Az elmúlt évtizedekben a sertésenyésztés jelentős fejlődésen ment keresztül: a jobb genetika, a takarmányozás, az épületgépészet, a belső járványvédelem fejlődése segített növelni a termelés hatékonyságát és jövedelmezőségét. Ugyanakkor megmaradt a fertőző betegségek előfordulásának jelentős gátló szerepe a stabil és nyereséges termelés elérésében és fenntartásában [10].

Valamennyi fertőző betegség elleni mentesítés során kiemelten kell figyelembe venni hogy az esetleges visszafertőződés, vagy újr fertőződés (ugyanazzal a kórokozó törzssel, vagy más, korábban elő nem fordult törzssel) jelentős kockázattal járhat. Ezt a kockázatot lehet csökkenteni olyan mentesítési programok megvalósításával, amelyek nagyobb összefüggő területeken, sőt egy egész országban, valamennyi állomány mentesítését célozzák meg [11].

Hazánkban az elmúlt 25 évben két ilyen programot is megvalósítottunk: 1997–2006 között az Aujeszky-betegség ellen [12], ill. 2014–2022 között a PRRS-vírusától tettük mentessé az ország sertésállományát [13].

A PRRS elleni mentesítés során a szakmai kihívásokat a betegség okozta kártétel adott telepi viszonyok közötti mértéke, ill. az alkalmazható mentesítési eljárás költségigénye jelentette. Azokon a telepeken, ahol a PRRS-vírus enyhe klinikai tüneteket okozó változata volt a fertőző ágens, és az országos mentesítési program megindulásakor már rendszeres védekezés volt a betegség okozta gazdasági kártételek ellen (belső járványvédelem megszigorítása, vakcinázás mind a tenyész,

A tenyészállomány alapimmunizálásával, majd rendszeres vakcinázásával stabil állapot érhető el, ahol a kocák nem fertőzik vadvírussal az utódaikat

mind az utódállományban) kevésbé volt nyilvánvaló a betegség okozta jelentős termelési hatékonyság-csökkenés.

Természetesen gondot okozott, hogy a leghatékonyabb, de egyúttal legnagyobb költségigényű mentesítési módszer, a teljes állománycsere volt az egyedüli, a hazai viszonyok között sikerrel kecsegtető eljárás.

A mentesítési program hosszú ideje alatt azonban lehetővé vált egy olyan mentesítési technika alkalmazása és a mentes státusszal megegyező elismertségűvé tétele, amely azon alapult, hogy a tenyészállomány alapimmunizálásával, majd rendszeres vakcinázásával stabil állapotot érünk el, ami azt jelenti, hogy a lefialt kocák nem fertőzik vadvírussal az utódaikat. Egyúttal a belső járványvédelem szigorításával és visszatérő laboratóriumi monitoringvizsgálatokkal biztosítjuk, hogy az utódállomány immunizálás nélkül is a teljes hízalási periódus alatt fertőzésmentes állapotát megőrzi. Ezen állapot mentesként való elfogadását az OIE 2017-ben megjelent irányelveinek [14] alkalmazásával az Országos Főállatorvos határozata teremtette meg [15]. Hazánkban összesen 6 telep érte el ezt a minősítést.

Dolgozatunkban egyrészt az „MV” vakcinázott mentes státuszú, nagylétszámú, fialástól a vágásig típusú sertéstelepen azokat a tényezőket kívántuk összefoglalni, amelyek a sikeres eredményekhez vezettek. Ezek közül kiemelkedő, hogy a mentes állomány PRRS-vírussal történő fertőződést követően egy-két hónapon belül megtörtént a teljes állomány (tenyész és utód) kétszeri, 4 hetes időközzel történő alapimmunizálása, amit rendszeresen folytattunk, mindaddig, amíg a ciklikusan elvégzett laboratóriumi vizsgálatok az utódállomány fertőzésmentességét meg nem erősítették. E mellett a belső járványvédelemben olyan szigorításokat vezettünk be, amelyek folyamatosan biztosították, hogy az utódállomány elkerülje a fertőződést.

Annak ellenére, hogy az állományban valamennyi immunizálást intradermalisan (Porcilis PRRS, IDAL) végeztünk, amely lehetővé tette, hogy megakadályozzuk a iatrogen fertőzést mégis tapasztaltuk, hogy a vakcinavírus át tud kerülni egy adott telepen belül egy másik, nem vakcinázott, a betegség iránt fogékony korosztályra. Azt is megállapítottuk, hogy az ilyen vakcinavírustól történő fertőződésnek a hatása szerológiai (ELISA) és virológiai (PCR) módszerekkel detektálható. Ez a hatás azonban csak átmeneti, a mi esetünkben 2, egy épületben, de két teremben tartott hízalási csoportra terjed ki csupán, aztán ismét valamennyi vizsgált egyed negatív eredményt adott a PRRS-re irányuló vizsgálatokban.

A továbblépés során tehát vagy eleve kalkulálni lehet ezzel a hatással a vakcinázást követően, és a vakcinázást követő 2–3 hétben a hízalásra kerülő csoportok vizsgálatától el kell tekinteni, vagy – és ezt tartjuk a jobb megoldásnak – az állomány bizonyított, hosszabb távú stabil PRRS-státusza esetén áttérni az inkativált vakcina használatára, ezzel biztosítva a vakcinavírus terjedésének megakadályozását.

A több éves munka során elemeztük a különböző PRRS-státuszokhoz tartozóan a telep termelési mutatóinak alakulását. Ezekben az időszakokban a telepen változatlan volt menedzsment, a teljesítménykülönbség tehát a PRRS és egyéb nagy gazdasági kárt okozó fertőző betegségek hiánya, ill. csak a PRRS előfordulása (más nagy gazdasági kárt okozó fertőző betegség előfordulása nélkül) miatt alakult ki.

Az magától értetődőnek tűnik, hogy az állománycserevel történő mentesítés közel 40%-os hatékonyságjavulást eredményezett a telep szaporodási mutatóiban, hiszen ebben a jelentősen szaporább genetikai háttér és a fertőző betegségektől való mentesség hatása együttesen jelentkezett. Az állománycsere követő PRRS-fertőződés tiszta gazdasági negatív hatása több, mint 10%-os romlást okozott a malacsaporulatban egy kocára vetítve.

Az állomány stabilizálásának folyamata, a PRRS vakcinázott mentes „MV” minősítés elérése jelentősen javított a fertőződést követően kialakult helyzeten, és közel olyan termelési paraméterek elérését tette lehetővé, amelyeket a teljes állománycsere után értek el.

A PRRS vakcinázott mentes minősítés elérése jelentősen javított a fertőződést követően kialakult helyzeten

IRODALOM

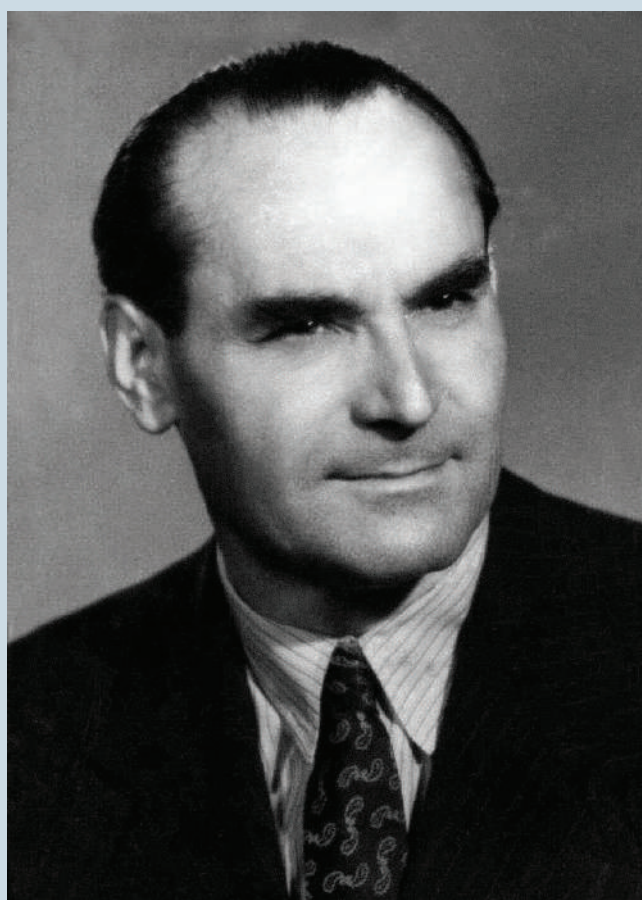
1. Holtkamp DJ, Kliebenstein JB, Neumann E, Zimmerman JJ (2013) Assessment of the economic impact of porcine reproductive and respiratory syndrome virus on United States pork producers. *J Swine Health Prod* 21:72–84
2. Renken C, Nathues C, Swam H, Fiebig K, Weiss C, Eddicks M, Ritzmann M, Nathues H (2021) Application of an economic calculator to determine the cost of porcine reproductive and respiratory syndrome at farm-level in 21 pig herds in Germany. *Porcine Health Manag* 7:3 <https://doi.org/10.1186/s40813-020-00183-x>
3. Abonyi T, †Molnár T, Nemes I, Szabó I, Terjék Zs, Bognár L, Bálint Á (2021) A magyarországi nagylétszámú hizósertés-állományok PRRS-mentesítése 2014–2020 (PRRS eradication of large scale fattening herds in Hungary 2014–2020 in Hungarian) *Magy Állatorvosok Lapja* 143:587–597
4. Abonyi T, †Molnár T, Nemes I, Szabó I, Terjék Zs, Bognár L, Bálint Á (2021) Nagylétszámú sertés-tenyészállományok sikeres PRRS-mentesítése Magyarország 5 régiójában 2012–2019 (Successful PRRS eradication of large-scale breeding swine farms in five regions of Hungary 2012–2019 in Hungarian) *Magy Állatorvosok Lapja* 143:543–653
5. Abonyi T, †Molnár T, Nemes I, Szabó I, Terjék Zs, Bognár L, Bálint Á (2021) Magyarországi kislétszámú sertésállományok PRRS-mentesítése 2012–2019 (PRRS eradication of backyard swine farms in Hungary 2012–2019 in Hungarian) *Magy Állatorvosok Lapja* 143:293–300
6. Corzo CA, Mondaca E, Wayne S, Torremorell M, Dee S, Davies P, Morrison RB (2010) Control and elimination of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Virus Res* 154:185–192 <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2010.08.016>
7. Torremorell M, Christianson WT PRRS Eradication by Herd Closure
8. Dee S (2004) Elimination of porcine reproductive and respiratory syndrome virus from 30 farms by test and removal. *J Swine Health Prod* 12:129–133
9. Fornyo K, Szabó I, Lehardt K, Bálint Á (2022) Development of a farm-specific real-time quantitative RT-PCR assay for the detection and discrimination of wild-type porcine reproductive respiratory syndrome virus and the vaccine strain in a farm under eradication. *Acta Vet Hung* <https://doi.org/10.1556/004.2022.00020>
10. Dufresne L (2002) Financial Evaluation of Disease Eradication. *Advances in Pork Production* 13:143–160
11. Dénes L (1985) Fertőző állatbetegségek tervszerű felszámolása mentesítési eljárással. *Magy Állatorvosok Lapja* 40:87–91
12. Szabó I, Molnár T (2004) Az Aujeszky-betegségtől való mentesítés Magyarországon 1998–2002 között (Eradication of Aujeszky-disease in Hungary between 1998 and 2002) *Magy Állatorvosok Lapja* 126:80–86
13. Szabó I, Bognár L, Molnár T, Nemes I, Bálint Á (2020) PRRS eradication from swine farms in five regions of Hungary *Acta Vet Hung* 68:257–262
14. The OIE Terrestrial Animal Health Code 2018, 26th edition, agreed at the 85th General Session in May 2017
15. Az Országos Főállatorvos 7./2017. számú határozata, Földművelésügyi Értesítő, LXVII. évf. 12. 555.

Közlésre érk.: 2023. jan. 31.

Adománygyűjtés Dr. Kómár Gyula (1904–1968) szobrának elhelyezésére és megvalósításának támogatására

Tisztelt Kollégám!

A nemzetközi viszonylatban is kiemelkedő színvonalú magyarországi állatorvosképzés egyetlen hazai intézményeként mindig különös gondot fordítottunk arra, hogy az állatorvosképzés nagyjainak méltó emléket állítsunk, hiszen 236 éves egyetemünk elismert oktatók és kutatók egész sorát adta hazánk és a világ állatorvos-tudományának. Immár hagyománnyá vált, hogy minden évben szobrot avatunk egy-egy elődünknek, akik munkásságukkal és életükkel példát mutatnak nekünk és a jövő generációinak.



DR. KÓMÁR GYULA állatorvos, a Sebészeti és Szemészeti Tanszék és Klinika vezető tanára, a röntgenológia és a szemészet úttörője. Munkássága előtt tisztelve, az Állatorvostudományi Egyetem szobor elhelyezését tervezi az egyetem parkjában, amelynek elkészítésével jár

költségek egy részét támogatók önkéntes felajánlásaiból szeretné biztosítani.

DR. KÓMÁR GYULA 1904. március 5-én született Aszódon, 1928-ban summa cum laude minősítéssel avatták állatorvossá, majd 1929-ben doktori oklevelet szerzett, a Sebészeti és Szemészeti Klinikán lett gyakornok, majd tanársegéd. 1934-ben pályázat útján Gyomára került, 1937-ben már Orosházán járási főállatorvos. 1943-ban megbízták a gümőkór-mentesítés vezetésével, amelynek sikeres végrehajtásáért miniszteri elismerésben részesült. 1944-ben szülővárosában, katonai kórházakban végzett sebészeti tevékenységet, 1945-48 között törvényhatósági főállatorvos volt Csongrád megyében. 1948-ban bízták meg a Sebészeti és Szemészeti Tanszék és Klinika vezetésével. Nagyon szerette az oktatást, hallgatóit végtelen türelemmel tanította, gyakorlatközpontú oktató-nevelő szolgálat jellemezte pályáját. A diagnosztika és a műtét napi munkájának szerves része volt, új műtéti eljárásokat vezetett be, tanulmányozta a szem betegségeit, valamint több tankönyvet is írt szakterületéről. 1957-ben igazságtalanul eltávolították a klinikáról, majd 1958-ban a Ceglédi Állatkórház igazgatásával bízták meg, amelyet az ott eltöltött 10 év alatt felvirágoztatott. KÓMÁR professzor halkszavú, melegszívű személyiség volt, aki emberségből, alázatból, elhivatottságból, szakmaszeretetből olyan példát állít elénk, amelyet nem feledhetünk, amelyet követnünk kell.

Amennyiben az Állatorvostudományi Egyetem kezdeményezésével azonosulva Ön is szívesen támogatná a szobor elkészítését, kérem, lehetőségeihez mérten járuljon hozzá, hogy KÓMÁR GYULÁNAK méltó emléket állítsunk.

A támogatást Alapítványunk számlaszámára történő átutalással teheti meg, amelyhez a szükséges információk a következők:

Alapítvány neve: EQUUSVET Hallgatói Kulturális és Szociális Alapítvány

Alapítvány bankszámlaszáma: OTP Bank 11707024 – 20437925

A közlemény rovatban, kérem, tüntessék fel: Dr. Kómár Gyula szobor

Köszönjük megtisztelő adományukat, és várjuk Önöket a szobor májusra tervezett ünnepélyes avatására, amelynek időpontjáról a későbbiekben küldünk értesítést.

Üdvözlettel:

Dr. Sótonyi Péter
rektor

**Cross-species testing of
microsatellite markers for
individual identification in
fallow deer (*Dama dama*)**

O. Turi¹

Zs. Wagenhoffer¹

M. Battay²

P. Lehotzky³

O. Zorkóczy^{1*}

1. Állatorvostudományi Egyetem,
Állattenyésztési, Takarmányozástani,
és Laborállat-tudományi Intézet,
H-1078 Budapest, István utca 2.

*e-mail: zorkoczy.orsolya.krisztina@univet.hu

2. Állatorvostudományi Egyetem,
Rektori Hivatal,
Budapest

3. Országos Magyar Vadászkamara,
Fővárosi és Pest megyei
Területi Szervezete,
Budapest

Mikroszatellita-markerek tesztelése dámszarvasok egyedi azonosítása céljából

**Turi Orsolya¹, Wagenhoffer Zsombor¹, Battay Márton², Lehotzky Pál³,
Zorkóczy Orsolya^{1*}**

ÖSSZEFOGLALÁS

A dámszarvas (*Dama dama*) Magyarországon jelentős vadgazdálkodási értéket képvisel húsa és trófeája miatt. Védelme érdekében a szerzők egy egyedi szintű azonosításra alkalmas markerkészlet fejlesztését kezdték meg, amely később a vaddal kapcsolatos jogkövetkezménnyel járó esetek (pl. orvvadászat, közlekedési károkozás) megoldásában segíthet. A kutatáshoz 31 mikroszatellita-markert vizsgáltak, és a vizsgált 27 dámszarvasminta alapján négy polimorf markert azonosítottak, amelyek két-három alléllal rendelkeznek. Eddigi eredmények alapján a vizsgált magyarországi állományban vélhetően csekély a genetikai diverzitás, a sikeres egyedi szintű azonosításhoz ezért további markerek vizsgálata szükséges.

SUMMARY

Background: The fallow deer (*Dama dama*) represents a significant game management value in Hungary due to its game meat and antler trophies. Unfortunately, traffic accidents and illegal activities, such as poaching or illegal trading, threaten the species and its value.

Objectives: The aim of the authors is to develop a set of tetranucleotide microsatellite markers that are capable of individual identification of fallow deer to help law enforcement prove the abovementioned cases.

Materials and Methods: A total of 27 fallow deer individuals from three Hungarian sampling areas were examined. The authors tested 31 tetranucleotide microsatellites on the samples which were originally designed for red deer (*Cervus elaphus*) and mule deer (*Odocoileus hemionus*). Published PCR protocols were available for all markers on the original species, which were tested and optimized on fallow deer samples based on the visualized PCR products on agarose gel. Afterwards, they were examined by capillary electrophoresis so that the alleles could be separated and detected, and the polymorphic markers sorted.

Results and Discussion: Only 25 markers provided PCR products of adequate quality and quantity, from which the capillary electrophoresis detected a total of four polymorphic markers with two or three alleles. This shows a possible low genetic variation in the Hungarian fallow deer population which is in accordance with other international research on the species. It is believed that during the Pleistocene the extreme climate caused a major reduction of the species, which was followed by reintroduction by people, both of which resulted in the experienced general low genetic diversity due to a genetic bottleneck, founder effect, inbreeding, and genetic drift. As the number of polymorphic markers and the level of allele polymorphism are low, the set of microsatellites is not yet suitable for individual identification. The testing of further markers is needed and more fallow deer samples from different regions should be examined, too.

A dámszarvasnak (*Dama dama*) Magyarországon jelentős, több, mint 40 000 egyeddet számláló populációja ismert; természetvédelmi, kulturális és vadgazdálkodási értéke kimagasló. Vadászata a többi vadon élő fajhoz hasonlóan jogszabályi keretek között zajlik, azaz, arra jogosított személy által, vadászati célra engedélyezett eszközzel és vadászati időnyben (október–február). Amennyiben valamelyik feltétel nem teljesül az elejtés során, akkor illegális elejtésről van szó, amely a tényállástól függően, a jogosulatlan vadásztól az orvvadászatig számos szabálysértést, ill. bűncselekményt jelenthet.

Hazánkban 40 000 egyeddet számláló dámszarvas-állomány él

Sajnálatos módon az orvvadászat egyre növekvő mértékű Magyarországon [1], amely, a közlekedési károkozás (vad-gépjármű ütközés) mellett, a dámszarvasokat is érinti. Mivel értékes vadról van szó, így igény alakult ki a faj hatékonyabb védelmére. Ennek egyik módja genetikai módszerek kidolgozása, amelyek alkalmasak a dámszarvasokat érintő bűncselekmények bizonyítására. Ez egyrészt visszatartó erővel szolgálhat az orvvadászoknak, másrészt több illegális és jogkövetkezménnyel járó eset igazolását tenné lehetővé. Ilyen és ehhez hasonló törvényszéki ügyekben használható módszerek fejlesztésével foglalkozik az igazságügyi állatgenetika tudománya, amely Magyarországon is több, mint 20 éves múltra tekint vissza [2, 3], és egyre nagyobb igény mutatkozik a területen történő fejlesztések megvalósítására [4–7].

IGAZSÁGÜGYI ÁLLATGENETIKAI VIZSGÁLATOK

Az igazságügyi állatgenetika célja a törvényszéki ügyekben bizonyítékként szolgáló biológiai maradványok vizsgálata a jogkövetkezménnyel járó esetek tisztázása érdekében. A vadon élő állatok esetében a vadgazolás, illegális kereskedelem és a már említett orvvadászat a leggyakoribb bűncselekménynek minősülő esettípus [8, 9]. Továbbá élelmiszer-biztonsági ügyek is előfordulhatnak, pl. a hústermékek nem megfelelő eredetmegjelölése, vagyis amikor a termék húsösszetétele nem felel meg a címkén szereplő adatokkal [10–12].

Ezen esetek megoldásához szükség lehet ivari [13, 14], faji [10, 11, 15, 16] és alfajszintű [17] azonosításra, amely módszerek azonban nem feltétlenül relevánsak és elegendők az adott ügy megoldásához. Ilyenkor az egyedi szintű azonosítás szükséges annak érdekében, hogy a gyanúsítottnál és az elkövetés helyszínén talált biológiai bizonyítékokat egymással érdemben össze lehessen hasonlítani, és ezáltal valószínűsíteni, ill. kizárni lehessen azok megegyező egyedtől való eredetét [18–22].

Az egyedi szintű azonosítást több vad- és háziállat esetében megvalósították már úgynevezett mikroszatellita-markerkészlet fejlesztésével (pl. szarvasfélék, nagymacskák, vaddisznó, sertés, medve, kutyafélék) [22–27]. Magyarországon is a jelentősebb állatfajok alomellenőrző, genetikai diverzitást és beltenyésztettséget vizsgáló genetikai kutatásai mellett [28–35] kidolgozták ezeket a bűncselekményeknél használható genetikai módszereket is [19, 34]. Dámszarvasokra azonban jelenleg nem áll rendelkezésre sem Magyarországon, sem nemzetközi szinten ilyen jellegű genetikai egyedazonosító markerkészlet.

MIKROSZATELLITA-MARKERKÉSZLET FEJLESZTÉSE EGYEDI SZINTŰ AZONOSÍTÁSHOZ

A mikroszatelliták vagy másnéven STR markerek (short tandem repeat, rövid tandem szerű ismétlődések) a szekvenciájukban egy többszörösen ismétlődő bázismotívummal rendelkeznek, ami 1–7 bázispár hosszúságú (pl. ATC–ATC). Az előnyük, hogy nagy mutációs rátával rendelkeznek [36], ezáltal nagymértékű polimorfizmust mutatnak az egyedek között. Ez hosszpolimorfizmus formájában jelenik meg, vagyis az egyes allélok a szekvenciában megfigyelhető ismétlődések

Az igazságügyi állatgenetika célja a törvényszéki ügyekben bizonyítékként szolgáló biológiai maradványok vizsgálata

Vadgazolás, illegális kereskedelem, orvvadászat, ill. élelmiszer-biztonsági ügyekben is szükség lehet az állatok egyedi szintű azonosítására

A mikroszatellitákon belül az igazságügyi célú vizsgálatokhoz általában tetranukleotidokat alkalmaznak

Az egyedi szintű azonosításra alkalmas markerkészletek fejlesztésének első lépése a markerek keresése

Egyedi szintű azonosításra alkalmas tetramer mikroszatellita-markerkészletet már több szarvasféléknél is kifejlesztettek

számában térnek el egymástól [18]. A polimorfizmus azért fontos tulajdonságuk, mert az egyedekben előforduló változatos allélok és allélvariációk teszik lehetővé az egyedek elkülönítését és így az egyedi szintű azonosítást.

A mikroszatellitákon belül az igazságügyi célú vizsgálatokhoz általában a minimum négy bázispár ismétlődésű tetranukleotidokat (pl. ATCC-ATCC) alkalmazzák gyakori előfordulásuk és a kevesebb genotipizálási hiba miatt [18–20]. Az ennél rövidebb di- és trimer hosszúságú mikroszatelliták kevésbé egyértelműen meghatározhatók, ugyanis nagyobb valószínűséggel eredményeznek műterméket a PCR-reakció során az ún. „dadogás” (a „dadogás” az amplifikálás során a polimeráz enzim hibája miatt fellépő jelenség, amikor a várt terméken kívül pár mikroszatellita-ismétléssel nagyobb és kisebb termékek is keletkeznek, amelyek zavarják az allélhosszak leolvasását) jelenségének köszönhetően [18, 19]. A tetramereknél hosszabb egységekből álló mikroszatelliták pedig ritkábbak a komplexebb élőlények genomjában [18], és általában kevés allélváltozattal rendelkeznek.

Az egyedi szintű azonosításra alkalmas markerkészletek fejlesztésének első lépése a markerek keresése. Ez történhet a célfaj genomszekvenciájának vizsgálatával [20], vagy korábbi publikációban más fajokra leírt markerek kiválasztásával [19, 21, 26]. Ezt követően optimalizálni kell a PCR programot, mely specifikus, megfelelő minőségű és mennyiségű marker-terméket eredményez. A fejlesztés során figyelembe kell venni a vizsgálandó markerek együttes tesztelésének lehetőségét, azaz, hogy idő- és költséghatékony formában egy multiplex reakcióban több marker párhuzamos vizsgálata is megvalósulhasson [18–21, 25, 26].

Ezután a mikroszatelliták különböző alléljainak szétválasztása és detektálása következik, a cél a több allállal rendelkező, vagyis polimorf mikroszatelliták kiválogatása, hiszen egyedi szintű azonosításra ezek alkalmasak. Ehhez a sokszorosított mikroszatelliták kapilláris-elektroforézises vizsgálata szükséges. A sikeres detektálás feltétele a PCR-termékek fluoescens jelölése, aminek hagyományos módja a forward primerek fluorofór festékkel való ellátása, ami a PCR-reakció során keletkező termékekre is rákerül [37, 38]. Nagyszámú potenciális marker és primerjeik tesztelése esetén költségkímélő módszer az ún. „farkazás” jelölési technika, amely markerenként három primert használ [39]. A hagyományos reverz primer mellett a reakcióba kerül egy 15–18 bázis hosszú adapter szekvenciával („tail”, azaz fark) ellátott forward primer és egy fluorofórt hordozó adapter szekvencia (másnéven univerzális primer). A PCR-reakció első ciklusait követően létrejönnek a forward primer működésének köszönhetően adapter szekvenciával ellátott termékek, amelyekhez a fluoescens jelű univerzális primer kötődni tud, és ezáltal jelölt termékeket állít elő [39]. Így a költséges fluoescens jelöléseket nem szükséges minden forward primerhez kapcsolni, azokkal igény szerint több primer/marker is megjelölhető, ill. a vizsgálatok során (megfelelő adapter szakaszokkal) szabadon kombinálhatók.

Egyedi szintű azonosításra alkalmas tetramer mikroszatellita-markerkészletet már több szarvasféléknél is kifejlesztettek. Az eddig vizsgált szarvasfélék közé többek közt a gímszarvas (*Cervus elaphus*) [19], a brit kolumbiai öszvérszarvas (*Odocoileus hemionus columbianus*) [18], az öszvérszarvas (*Odocoileus hemionus hemionus*) [18], az európai őz (*Capreolus capreolus*) [20], a vapiti (*Cervus canadensis*) [21, 26] és a jávorszarvas (*Alces alces*) [22] tartozik. A fejlesztések során azt tapasztalták, hogy az egyik fajra tervezett primerek gyakran működőképesek voltak más szarvasfélékben is, tehát érdemes a korábbi kutatásokban leírt markerek tesztelése rokon fajok esetében [18, 20]. Az is fontos tapasztalat, hogy a különböző szarvasféléknél eltérő számú mikroszatellita alkalmazása tette lehetővé az egyedi szintű azonosítást. A legkevesebb erre alkalmas marker nyolc (5–15 allél/marker) [18], míg a legtöbb 14 marker volt (2–7 allél/marker) [26]. Vagyis a célfaj genetikai változatossága nagyban meghatározza a fejlesztendő markerkészletet, legtöbb-ször minél több allállal rendelkeznek a mikroszatelliták az adott populációban, annál kevesebb szükséges belőlük.

A dámszarvas-populációkra világszerte kismértékű genetikai diverzitás jellemző

A szerzők célja egy törvényszéki ügyekben is használható tetramer mikroszatellita-markerkészlet fejlesztése

GENETIKAI KUTATÁSOK A DÁMSZARVASOKNÁL

A dāmvd a Nyugat-Palearktis szarvasféléje, eredeti elterjedési területe Törökország és a Nyugat-Balkán volt, ám mára kozmopolita fajjá vált [40]. Európa majdnem valamennyi országában jelen van, de betelepítették Ausztráliába, Új-Zélandra és az amerikai kontinensre is. A dámszarvas genetikai vizsgálata világszerte zajlik különböző célokból, mint pl. populációs struktúra [41], állomány-egészségügy [42] és élelmiszer-biztonság [10]. Az egyes kutatások többféle DNS-markert és fehérjét is teszteltek, többek között mitokondriális DNS-t [41], vér- és szövetfehérjéket [43, 44], különböző magi fehérjekódoló géneket (pl. PRNP) [42], ill. di- és trimer mikroszatellitákat [41, 45]. Valamennyi esetben kismértékű genetikai változatosságot tapasztaltak a dámszarvas-populációkon belül, aminek több okát is feltérképezték.

Az egyik ilyen, genetikai diverzitást csökkentő jelenség a jégkorszakok extrém klímája miatt bekövetkezett tömeges kihalás volt (genetikai palacknyakhatás) [41]. Ezt valószínűleg csak néhány populáció élte túl a Balkánon, Szicíliában és Kis-Ázsiában [41], így rendkívül megcsappant a faj egyedszáma és vélhetően genetikai diverzitása is. Egyes vélemények szerint olyan mértékű lehetett ez a leromlás, hogy emiatt nem volt képes elterjedni a dāmvd a jégkorszakok befejeződése után sem a korábbi területein [46]. Ehhez emberi beavatkozásra volt szüksége, ami már a neolitikum idején megkezdődött, és egészen a 20. századig tartott [40, 47]. Az ember által végrehajtott be- és áttelepítések miatt lett végül kozmopolita elterjedésű a faj. Ezek a telepítések ugyanakkor legtöbbször kevés egyeddel történtek [45], ami az alapító hatás, genetikai sodródás [41, 45, 48] és beltenyészettség miatt [48] szintén csökkentette az új populációk genetikai változatosságát.

Magyarországon is történtek már dámszarvassal kapcsolatos genetikai vizsgálatok mikroszatelliták és mitokondriális DNS vizsgálatával (14 egyed Dél-Magyarországról [41] és 41 egyed Északkelet-Magyarországról [49]), amelyek más szarvasfélékhez képest szintén kismértékű genetikai változatosságot mutattak ki. A dámszarvas magyarországi eredetéről megoszlanak a vélemények, hogy a dām őshonos fajunk, vagy sem. Az általánosabb nézet szerint legkorábban az Anjou uralkodóink, ill. Mátyás korában telepíthették be. A XVIII. század előttről nincs feljegyzés szabadon élő dāmokról. 1969-ben indították be hazánkban azt a programot, amelynek során 1970–87 között 81 helyre telepítettek be dāmot az országban, kialakítva mai elterjedését [50]. A magyar populáció esetében egyelőre nem ismert, hogy mely hatások alakították a genetikai diverzitását.

A kutatásunk célja egy törvényszéki ügyekben is használható tetramer mikroszatellita-markerkészlet fejlesztésének megkezdése volt, mely lehetővé teszi a dámszarvasok egyedi szintű azonosítását. Ehhez nagy számú mikroszatellita-markert teszteltünk három hazai dámszarvas-populáció összesen 27 egyedén.

ANYAG ÉS MÓDSZER

MINTAGYŰJTÉS ÉS DNS KINYERÉS

A kutatáshoz 27 dámszarvasegyed izom- és szőrösbőr szövetmintáját gyűjtöttük össze 2019–2022 között történt legális kilövések során elejtett állatoktól. A minták három területről származnak: Vértes ($n = 3$), Pilis ($n = 13$) és Isaszeg ($n = 11$) környékéről. A DNS kinyerése a FavorPrep™ Tissue Genomic DNA Extraction Mini Kittel történt, a hozzá tartozó protokoll alapján. A kinyerést és tisztítást követően a kapott DNS-minta minőségét agarózgél-elektroforézissel ellenőriztük, a DNS-koncentráció mérése pedig Qubit® 2.0 fluorometer használatával történt.

MIKROSZATELLITA-MARKEREK KIVÁLASZTÁSA (TETRAMER MIKROSZATELLITÁK)

A tesztelni kívánt tetramer mikroszatellita-markereket korábbi publikációkból nyertük [18, 19], mivel ebben a fajban még nem áll rendelkezésre teljes genom-

szekvencia. Összesen 31 markert választottunk ki, amelyből tíz eredetileg gímszarvasra (*Cervus elaphus*; DeerPlex markerek) [19], 21 pedig őszvérszarvasra (*Odocoileus hemionus*; Ohe markerek) lett tesztelve [18] (1.táblázat). Azért esett a választás ezekre a markerekre, mivel az eredeti fajok közeli rokonságban állnak a dámszarvassal, így várható volt, hogy a legtöbb marker működőképes dámszarvadásban is. A DeerPlex markerek további előnye volt, hogy dámszarvasokban kereszttesztelték őket a fajspecifititás vizsgálatokor, és bizonyítottan ebben a fajban is működnek.

1. TÁBLÁZAT. A kutatás során vizsgált 31 tetramer mikroszatellita adatai: forrásfaj (félkövér betűvel a markercsoport neve), lokusznév, forrás publikációk

TABLE 1. Data of the tested 31 tetranucleotide microsatellite markers: source species (name of the marker groups marked with bold), locus name and references

Vizsgált faj	Mikroszatellita-marker	Publikáció
gímszarvas (<i>Cervus elaphus</i>) - DeerPlex	C01, C229, T26, T108, T123, T156, T172, T193, T501, T507	[19]
őszvérszarvas (<i>Odocoileus hemionus</i>) - Ohe	OheA, OheB, OheC, OheD, OheE, OheF, OheG, OheH, OheI, OheJ, OheK, OheL, OheM, OheN, OheO, OheP, OheQ, OheR, OheS, OheT, OheV	[18]

Elsőként a mikroszatelliták monoplex PCR-tesztelését végezték el két-két dámszarvas mintán

MONOPLEX TESZTELÉS ÉS PCR-OPTIMALIZÁLÁS

A markerkészlet-fejlesztés következő lépése a mikroszatelliták monoplex PCR-tesztelése volt két-két dámszarvasmintán. Ennek a lépésnek a célja az volt, hogy megállapítsuk, a más fajra tervezett markerek közül melyik eredményez terméket dámszarvasoknál is, ill. ezt milyen PCR-beállítások mellett teszi. Valamennyi marker rendelkezett eredeti publikált PCR-programmal, így elsőként ezeken teszteltük őket. Amennyiben a kapott PCR-termékek nem voltak megfelelőek (melléktermék keletkezése, méretbeli eltérések, ill. a termékhiány miatt), akkor a PCR-beállításokat megváltoztattuk és optimalizáltuk.

Az allélok kapilláris-elektroforézissel történő detektálásához a PCR-reakció során keletkező termékeket fluoreszcens jelöléssel láttuk el a „farkazásos” jelölési technika alkalmazásával [39]. Ehhez összesen négy univerzális primert használtunk, tehát négy különböző színű fluorofórunk volt a markerek multiplex sokszorosítását követő azonosításához (2.táblázat) [39, 51].

2. TÁBLÁZAT. Az alkalmazott négy univerzális primer adatai: primernév (színek a fluorofór színét jelölik), primerszekvencia (5'-3'), kapcsolt fluorofór típusa, primerhossz, primer olvadási hőmérséklete (T_m), forráspublikáció

TABLE 2. Data of the four used universal tailed primers: primer name (the colours indicate the colour of fluorophores), primer sequence (5'-3'), attached fluorophore type, primer length, primer melting temperature (T_m), and references

Univerzális primer	Farok szekvencia (5'-3')	Fluorofór	Hossz (bázispár)	Olvadási hőmérséklet (T _m)	Publikáció
Tail A	GCCTCCCTCGCGCCA	FAM	15	63 °C	[51]
Tail B	GCCTTGCCAGCCCGC	VIC	15	57 °C	[51]
Tail C	CAGGACCAGGCTACCGTG	NED	18	59 °C	[39]
Tail D	CGGAGAGCCGAGAGGTG	PET	17	59 °C	[39]

*A monoplex rendszerek
tesztelése után a
működő markereket
multiplexekbe rendezték*

MULTIPLEX PCR-RENDSZEREK ÖSSZEÁLLÍTÁSA

A monoplex tesztelések után a működő markereket multiplexekbe rendeztük a költség- és időhatékony munkafolyamat érdekében, amelyeket két-két dámszarvasmintán teszteltünk. A multiplex rendszerek összeállításakor több szempontot vettünk figyelembe: az egy reakcióban használt primerek hasonló PCR-programon működjenek, eltérő termék hosszúságú markerek kerüljenek egybe, vagy a közel ugyanolyan hosszú termékek eltérő színű fluoreszcens jellel legyenek ellátva. A multiplexek megfelelő működését agarózzgél-elektroforézissel ellenőriztük, majd az optimalizált multiplex rendszerekkel megvizsgáltuk a három dámszarvas-állomány mintáit ($n = 27$).

ALLÉLOK DETEKTÁLÁSA KAPILLÁRIS-ELEKTROFORÉZISSSEL ÉS A POLIMORFIZMUS FELMÉRÉSE

A sokszorosított allélok elektroforetikus elválasztása ABI Prism3500 Genetic-Analyzer készüléken (AppliedBiosystems), GeneScan™-500 LIZ™ méret standard segítségével történt (Biomi Kft, Gödöllő). Az eredményeket GeneScanAnalysis Software v3.1, Peak Scanner™, és OSIRIS programokkal elemeztük.

A meghatározott genotípusokból a markerkészlet PI- (probability of identity, identitásvalószínűség) értékét számoltuk ki GenAlEx 6.503 segítségével, ugyanis a PI megadja, hogy mekkora valószínűséggel egyezik meg a populációból véletlenszerűen kiválasztott két egyed genotípusa a markerkészlet szerint [52]. Számítása markerenként (lokuszonként): $PI = 2 * (\sum p_i^2)^2 - \sum p_i^4$, ahol a p_i a marker i -edik alléljának gyakorisága. A markerkészlet PI-értékét a lokuszonként kiszámított PI-értékek összege adja meg. Emellett kiszámoltuk az allélgyakoriságot, a várt és megfigyelt heterozigotizást mintavételi helyenként, ill. a teljes mintaelemszámra ($n = 27$), hogy képet kapjunk a területek közötti különbségekről.

*Kiszámolták,
hogy mekkora
valószínűséggel egyezik
meg a populációból
véletlenszerűen
kiválasztott két
egyed genotípusa a
markerkészlet szerint*

EREDMÉNYEK

A kutatásban használt 27 dámszarvas-szövetmintából minden esetben sikeres volt a DNS-kinyerés az agarózzgélén történt minőségellenőrzés és Qubit-mérés (1–50 ng/μl) alapján. A korábbi publikációkból kiválogatott 31 tetramer mikroszatelita közül a vizsgálatok során kiderült, hogy három darab eltérő névvel, azaz duplán szerepelt a közleményekben (duplikumok: OheA = C01, OheL = C229 és OheT = OheP). Ezeket a lokuszokat mindkét leírt primerpárral leteszteltük, majd közülük az optimálisabban működőt választottuk ki a további vizsgálatokhoz (C01, C229 és OheP). A figyelembe vett szempontok: ne keletkezzen aspecifikus melléktermék, megfelelő mennyiségű és minél rövidebb PCR-termék keletkezzen.

*A kiválasztott 25
markert 5 multiplex
rendszerbe sorolták*

A 28 marker közül a monoplex tesztelés és optimalizálás során további három esett ki a vizsgálatból, mivel vagy nem keletkezett PCR-termék (T26 és OheD), vagy melléktermékek képződtek (OheS). A multiplex reakciók tesztelése a 25 megfelelően működő markerrel zajlott. Az eredeti publikációkban leírt markerkombinációkat vizsgáltuk elsőként, ezek esetleges változtatásakor a PCR-programok az eredetiek maradtak. A 25 markert öt multiplex rendszerbe sikerült besorolni.

A multiplex reakciókban keletkezett PCR-termékek kapilláris-elektroforézis detektálásával összesen négy marker bizonyult polimorfnak (13%), amelyekből a C229 és T156 két-két alléllal rendelkezik (C_1/C_2 ; T_1/T_2), az OheF és OheQ mikroszateliták pedig három allélváltozatot ($F_1/F_2/F_3$; $Q_1/Q_2/Q_3$) mutattak a vizsgált minták alapján (3. táblázat). Mind a négy marker esetében volt olyan allél, amely az eddig vizsgált minták szerint csak egy-egy mintavételi helyen fordult elő (C229- C_2 Isaszeg, T156- T_2 Isaszeg, OheF- F_2 Pilis és OheQ- Q_2 Pilis). A megfigyelt heterozigotizás az összes vizsgált egyedre nézve ($n = 27$) 0,07 (OheQ) és 0,25 (C229) között változott, míg a várt heterozigotizás 0,07 (OheQ) és 0,23 (C229) között (3. táblázat). A 25 markerre kiszámított PI-érték a vizsgált 27 egyed alapján 0,035-nek bizonyult.

*A PCR-termékek
kapilláris-
elektroforézise
alapján négy marker
bizonyult polimorfnak*

3. TÁBLÁZAT. A négy polimorf mikroszatellita-marker statisztikai adatai: lokusznev, allélszám (db), megfigyelt heterozigotitás (Ho), allélgyakoriság, várt heterozigotitás (He) és mintavételi helyek (n = mintaelemszám): Vértes (V), Pilis (P), Isaszeg (I), teljes mintaelemszám (Σ)

TABLE 3. Statistical data of the four polymorphic microsatellite markers: locus name, number of alleles, observed heterozygosity (Ho), allele frequencies, expected heterozygosity (He) examined fallow deer samples, number of alleles, number of heterozygotes and locations (n = sample size): Vértes (V), Pilis (P), Isaszeg (I), total sample size (Σ)

Lokusz	Allélszám (db)				Ho			
	V (n = 3)	P (n = 13)	I (n = 11)	Σ (n = 27)	V (n = 3)	P (n = 13)	I (n = 11)	Σ (n = 27)
C229	1	1	2	2	0	0	0,27	0,25
T156	1	1	2	2	0	0	0,27	0,11
OheF	2	3	2	3	0,33	0,15	0,18	0,19
OheQ	1	2	1	3	0	0,15	0	0,07
Lokusz	Allélgyakoriság				He			
	V (n = 3)	P (n = 13)	I (n = 11)	Σ (n = 27)	V (n = 3)	P (n = 13)	I (n = 11)	Σ (n = 27)
C229	$C_1 = 1,00$	$C_1 = 1,00$	$C_1 = 0,85$ $C_2 = 0,15$	$C_1 = 0,87$ $C_2 = 0,13$	0	0	0,25	0,23
T156	$T_1 = 1,00$	$T_1 = 1,00$	$T_1 = 0,86$ $T_2 = 0,14$	$T_1 = 0,94$ $T_2 = 0,06$	0	0	0,25	0,11
OheF	$F_1 = 0,83$ $F_3 = 0,17$	$F_1 = 0,92$ $F_2 = 0,04$ $F_3 = 0,04$	$F_1 = 0,91$ $F_3 = 0,09$	$F_1 = 0,91$ $F_2 = 0,02$ $F_3 = 0,07$	0,33	0,15	0,17	0,17
OheQ	$Q_1 = 1,00$	$Q_1 = 0,92$ $Q_2 = 0,08$	$Q_1 = 1,00$	$Q_1 = 0,96$ $Q_2 = 0,04$	0	0,15	0	0,07

MEGVITATÁS

Vizsgálataink során összesen hat marker esett ki a 31 vizsgált tetramer mikroszatellitából, a PCR-termék hiánya, melléktermék-képződés és a kevésbé megfelelő duplikum elhagyása miatt. A duplikumok közüli választásnál az egyik legfontosabb szempont a keletkező termék hosszúsága volt. Ha a két primerpár közel ugyanolyan minőségű és mennyiségű terméket eredményezett, akkor mindig a rövidebb terméket eredményező primerpárt választottuk. Ennek egyik oka, hogy a külső, környezeti hatásoknak kitett helyszíneken elkövetett igazságügyi esetekben leggyakrabban csak erősen károsodott DNS áll rendelkezésre, amelyből a rövidebb DNS-szakaszok nagyobb valószínűséggel mutathatók ki. A másik előnye a rövid ampliconoknak a preferenciális amplifikálódás jelenségéhez köthető, amikor a multiplex PCR-reakció során a kisebb méretű markerek nagyobb arányban termelődnek a hosszabbakhoz képest, így a hosszabb markerek kieshetnek [53].

A multiplex fejlesztés során azt tapasztaltuk, hogy a költségek csökkentése érdekében kiválasztott „farkazásos” fluoreszcens jelölési technika megnehezítette a multiplexek összeállítását. Ugyanis, mikor a fluoreszcens jelet hordozó univerzális primert is hozzáadtuk a reakciókhoz, a primerpárok addigi működési optimuma enyhén megváltozott. Így az addig azonos PCR-beállításon működő markerek eltérő körülmények között tudtak csak működni, az eredetileg publikált multiplexek összetételét tehát meg kellett változtatnunk. Az eddig leközölt kutatások még nem számoltak be hasonló tapasztalatokról a „farkazásos” jelölési technika alkalmazásakor, mindössze primerdimerizáció problémája merült fel [54].

Törekedtek a rövidebb terméket adó primerpárok kiválasztására

Az eredmények a vizsgált egyedek kismértékű genetikai diverzitását mutatja

A kutatás további fázisában a felmerült probléma miatt a hagyományos (forward primerhez kapcsolt) fluoreszcens jelölést tervezzük alkalmazni.

A kapilláris-elektroforézis során vizsgált 25 markerből 21 monomorf (1 allélos) és négy polimorf mikroszatellita-markert mutattunk ki. Ez kismértékű genetikai diverzitásra utalhat a vizsgált dámszarvas-populációkon belül, hiszen nagy volt a monomorf markerek száma, ill. a polimorf markerek is csak két, ill. három alléllal rendelkeznek. Összehasonlításként más hazai agancsos fajjal, mind a tíz DeerPlex mikroszatellita a vizsgált gímszarvasállományon (összesen $n = 303$) polimorfnak bizonyult, a legkevesebb kimutatott allélszám hét volt (C229), míg a leginkább polimorf marker 27 alléllal rendelkezett (T156) [55]. Ugyanakkor az is előfordulhat, hogy a vizsgált, eredetileg más fajra kifejlesztett mikroszatelliták a dámszarvasban nem jó markerek. Ez azt jelenti, hogy nem mikroszatellitaként viselkednek ebben a fajban, így az egyébként diverz populációkat is monomorfnak mutatják. Ennek oka többféle lehet, pl. felhalmozódó pontmutációk megszüntethetik az ismétlődést tartalmazó tandem régiót. A megfigyelt csekély polimorfizmus és a monomorf allélok nagy számának oka tehát még nem tisztázott, így messze-menő következtetéseket nem lehet levonni a magyarországi állomány genetikai változatosságára vonatkozóan. A kutatásban használt kis mintaelemszám ($n = 27$) és a kevés mintavételi hely (3) is nehezíti ennek megállapítását.

Fontos azonban megjegyezni, hogy korábbi kutatások világszerte kimutatták a dámszarvasok csökkent genetikai diverzitását többféle genetikai markert alkalmazva. Ezt a pleisztocén korabeli kihalásnak (palacknyakhatás) és az azt követő antropogén beavatkozásoknak tulajdonítják (genetikai sodródás, alapító hatás és beltenyészettség) [41]. Így előfordulhat, hogy a magyar dámvadpopuláció esetében is érvényesültek az említett hatások, és emiatt ténylegesen csekély genetikai diverzitású az állomány (erre utalhatnak a kis heterozigócia-értékek is).

Hasonlóan kicsi genetikai varianciát mutattak ki más vadon élő állatfajoknál is, pl. a lápi szarvas (*Blastocerus dichotomus*) esetében. Többféle genetikai markert megvizsgáltak ennél a fajnál is (proteineket [56], mitokondriális DNS-t [57] és dimer mikroszatellitákat [58]), és valamennyi esetben a dámszarvashoz hasonlóan kismértékű polimorfizmust találtak. Ezt ennél a fajnál elsősorban a beltenyészettség és a szaporodási rendszer eredményezhette [56].

Összességében a dámoknál eddig kimutatott kismértékű polimorfizmus az egyedi szintű azonosítást nem teszi lehetővé a vizsgált 25 markerből álló készlettel. A kiszámított PI-érték (0,035) alapján 100 egyedből 3,5 egyednél ugyanazt a genotípust mutatná ki, ami nem elégséges a megbízható azonosításhoz. Ezen markerek tesztelése tehát a markerkészlet fejlesztés első lépése volt, a kutatás jelenleg is zajlik, hogy törvénytörvényes ügyekben használható és egyedi szintű azonosításra alkalmas markerkészletet kapjunk. A jövőbeli terveink ennek elérésére további rokonfajokra fejlesztett tetramer mikroszatelliták tesztelése, ill. több dámszarvas-szövetmintát szeretnénk gyűjteni az ország különböző, eddig nem vizsgált régióiból, hogy növeljük a mintaelemszámot.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatási folyamatok finanszírozása az Állatorvostudományi Egyetem Doktori Iskolájának és a Normatív Kutatásfinanszírozási Bizottság (NKB) pályázatának támogatásával valósul meg. Köszönjük DR. ZENKE PETRÁNAK a kutatás során nyújtott szakmai útmutatását és mindazoknak a vadászoknak a segítségét, akik a dámvad minták biztosításával lehetővé tették vizsgálatainkat.

A dámoknál eddig kimutatott kismértékű polimorfizmus az egyedi szintű azonosítást nem teszi lehetővé a vizsgált markerekkel

IRODALOM

1. Elek B (2019) The criminalization of poaching in Hungary. Zbornik radova Pravnog fakulteta, Novi Sad 53:639–648 <https://doi.org/10.5937/zrpfns53-20330>
2. Pádár Zs, Kovács G, Nogel M, Czebe A, Zenke P, Kozma Zs (2019) Genetika és bűnüldözés – Az igazságügyi célú DNS-vizsgálatok első negyedszázada Magyarországon. I. Belügyi Szemle 67:7–34 <https://doi.org/10.38146/BSZ.2019.12.1>
3. Pádár Zs, Kovács G, Nogel M, Czebe A, Zenke P, Kozma Zs (2020) Genetika és bűnüldözés – Az igazságügyi célú DNS-vizsgálatok első negyedszázada Magyarországon II. Belügyi Szemle 68:9–32 <https://doi.org/10.38146/BSZ.2020.1.1>
4. Zenke P, Egyed B, Pádár Zs, Kovács G (2015) Increasing relevance of non-human genetics in Hungarian forensic practice. Forensic Science International: Genetics Supplement Series 5:e250–e252 <https://doi.org/10.1016/j.fsigss.2015.09.100>
5. Zenke P, Egyed B, Pádár Zs (2017) A vadászható fajok védelme: az orrvadászat bizonyíthatósága az igazságügyi genetika segítségével: Eseti alkalmazások. Magy Állatorvosok Lapja 139:631–639 <http://hdl.handle.net/10832/2754>
6. Pádár Zs, Nogel M, Kovács G, Gárdonyi G, Zenke P (2022) A vadvilági bűnözés sajátos kriminalisztikai kihívásai Magyarországon. Belügyi Szemle 70:1727–1748 <https://doi.org/10.38146/BSZ.2022.9.1>
7. Pádár Zs, Kovács G, Nogel M, Poór SV, Zenke P (2022) The catalyst-like role of forensic genetics in the developmental process of Hungarian wildlife forensics. Forensic Science International: Genetics Supplement Series 8:263–264 <https://doi.org/10.1016/j.fsigss.2022.10.056>
8. Ferreras P, Aldama JJ, Beltrán JF, Delibes M (1992) Rates and causes of mortality in a fragmented population of Iberian lynx *Felis pardina* Temminck, 1824. Biological Conservation 61:197–202 [https://doi.org/10.1016/0006-3207\(92\)91116-A](https://doi.org/10.1016/0006-3207(92)91116-A)
9. Wilson-Wilde L (2010) Wildlife crime: a global problem. Forensic Sci Med Pathol 6:221–222 <https://doi.org/10.1007/s12024-010-9167-8>
10. Fajardo V, González I, López-Calleja I, Martín I, Rojas M, Hernández PE, García T, Martín R (2007) Identification of meats from red deer (*Cervus elaphus*), fallow deer (*Dama dama*), and roe deer (*Capreolus capreolus*) using polymerase chain reaction targeting specific sequences from the mitochondrial 12S rRNA gene. Meat Sci 76:234–240 <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2006.11.004>
11. Brodmann PD, Nicholas G, Schaltenbrand P, Ilg EC (2001) Identifying unknown game species: experience with nucleotide sequencing of the mitochondrial cytochrome b gene and a subsequent basic local alignment search tool search. Eur Food Res Technol 212:491–496 <https://doi.org/10.1007/s002170000284>
12. Gyurcsó A, Kasza Gy, Ózsvári L (2022) A vadhús közfogyasztásának története és élelmiszerláncbiztonsági előírásai Magyarországon. Hung Vet J 144:623–639 <https://doi.org/10.56385>
13. Gilson A, Syvanen M, Levine K, Banks J (1998) Deer gender determination by polymerase chain reaction: Validation study and application to tissues, bloodstains, and hair forensic samples from California. California Fish and Game 84:159–169 ISSN/ISBN: 0008-1078
14. Zenke P, Zorkóczy KO, Lehotzky P, Ózsvári L, Pádár Zs (2022) Molecular Sexing and Species Detection of Antlered European Hunting Game for Forensic Purposes. Animals 12:246 <https://doi.org/10.3390/ani12030246>
15. Dajana D, Uroš G, Nesic K, Davitkov D, Vucicevic M, Nesic V, Stanimirovic Z (2017) Improved DNA-Based Identification of *Cervidae* Species in Forensic Investigations. Acta Veterinaria 67:449–458 <https://doi.org/10.1515/acve-2017-0037>
16. Kim M-J, Lee Y-M, Suh S-M, Kim H-Y (2020) Species Identification of Red Deer (*Cervus elaphus*), Roe Deer (*Capreolus capreolus*), and Water Deer (*Hydropotes inermis*) Using Capillary Electrophoresis-Based Multiplex PCR. Foods 9:982 <https://doi.org/10.3390/foods9080982>
17. Wu H, Wan Q-H, Fang S-G, Zhang S-Y (2005) Application of mitochondrial DNA sequence analysis in the forensic identification of Chinese sika deer subspecies. Forensic Science International 148:101–105 <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2004.04.072>
18. Jones KC, Levine KF, Banks JD (2000) DNA-based genetic markers in black-tailed and mule deer for forensic applications. California Fish and Game 86:115–126
19. Szabolcsi Z, Egyed B, Zenke P, Pádár Z, Borsy A, Steger V, Pásztor E, Csányi S, Buzas Z, Orosz L (2014) Constructing STR multiplexes for individual identification of Hungarian red deer. J Forensic Sci 59:1090–1099 <https://doi.org/10.1111/1556-4029.12403>
20. Morf NV, Kopps AM, Nater A, Lendvay B, Vasiljevic N, Webster LMI, Fautley RG, Ogden R, Kratzer A (2021) STRoe deer: A validated forensic STR profiling system for the European roe deer (*Capreolus capreolus*). Forensic Science International: Animals and Environments 1:100023 <https://doi.org/10.1016/j.fsiae.2021.100023>
21. Jones K, Levine K, Banks J (2002) Characterization of 11 polymorphic tetranucleotide microsatellites for forensic applications in California elk (*Cervus elaphus canadensis*). Molecular Ecology Notes 2:425–427 <https://doi.org/10.1046/j.1471-8286.2002.00264.x>
22. Sim Z, Monderman L, Hildebrand D, Packer T, Jobin RM (2021) Development and implementation of a STR based forensic typing system for moose (*Alces alces*). Forensic Science International: Genetics 53:102536 <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2021.102536>
23. Singh A, Gaur A, Shailaja K, Satyare Bala B, Singh L (2004) A novel microsatellite (STR) marker for forensic identification of big cats in India. Forensic Sci Int 141:143–147 <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2004.01.015>
24. Lorenzini R, Fanelli R, Tancredi F, Siclari A, Garofalo L (2020) Matching STR and SNP genotyping to discriminate between wild boar, domestic pigs and their recent hybrids for forensic purposes. Sci Rep 10:3188 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59644-6>
25. Meredith E, Adkins J, Rodzen J (2019) UrsaPlex: An STR multiplex for forensic identification of North American black bear (*Ursus americanus*). Forensic Science International: Genetics 44:102161 <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2019.102161>
26. Meredith EP, Rodzen JA, Levine KF, Banks JD (2005) Characterization of an additional 14 microsatellite loci in California Elk (*Cervus elaphus*) for use in forensic and population applications. Conserv Genet 6:151–153 <https://doi.org/10.1007/s10592-004-7735-8>
27. Zenke P, Egyed B, Zöldág L, Pádár Zs (2011) Population genetic study in Hungarian canine populations using forensically informative STR loci. Forensic Science International: Genetics 5:e31–e36 <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2010.03.013>
28. Pádár Zs, Egyed B, Kontadakis K, Zöldág L, Fekete S (2001) Resolution of parentage in dogs by examination of microsatellites after death of putative sire: Case report. Acta Veterinaria Hungarica 49:269–273 <https://doi.org/10.1556/004.49.2001.3.2>
29. Zenke P, Pádár Zs, Zöldág L (2006) Molekuláris genetika és kutyatenyésztés: Molecular genetics and dog breeding. Magy Állatorvosok Lapja 128:544–550
30. Zenke P, Maróti-Agóts Á, Pádár Zs, Gáspárdy A, Komlósi I, Zöldág L (2007) Adatok a kutyáállományok beltenyésztettségének értékeléséhez: Molecular genetic data to evaluate inbreeding in dog populations. Magy Állatorvosok Lapja 129:484–489

31. Mihalik B, Frank K, Astuti KP, Szemethy D, Szendrei L, Szemethy L, Kusza Sz, Stéger V (2020) Population Genetic Structure of the Wild Boar (*Sus scrofa*) in the Carpathian Basin. *Genes* 11:1194 <https://doi.org/10.3390/genes11101194>
32. Tóth B, Khosravi R, Ashrafzadeh MR, Bagi Z, Fehér M, Bársóny P, Kovács G, Kusza S (2020) Genetic Diversity and Structure of Common Carp (*Cyprinus carpio* L.) in the Centre of Carpathian Basin: Implications for Conservation. *Genes* 11:1268 <https://doi.org/10.3390/genes11111268>
33. Loukovits D, Szabó M, Chatziplis D, Monori I, Kusza Sz (2022) Genetic diversity and substructuring of the Hungarian merino sheep breed using microsatellite markers. *Animal Biotechnology* 0:1–9 <https://doi.org/10.1080/10495398.2022.2042307>
34. Zenke P, Egyed B, Kovács G, Pádár Zs (2019) Implementation of genetic based individualization of White stork (*Ciconia ciconia*) in forensic casework. *Forensic Science International: Genetics* 40:e245–e247 <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2019.02.001>
35. Szabolcsi Z, Egyed B, Zenke P, Borsy A, Pádár Z, Zöldág L, Buzás Z, Raskó I, Orosz L (2008) Genetic identification of red deer using autosomal STR markers. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series* 1:623–624 <https://doi.org/10.1016/j.fsigs.2007.10.003>
36. Li Y-C, Korol AB, Fahima T, Beiles A, Nevo E (2002) Microsatellites: genomic distribution, putative functions and mutational mechanisms: a review. *Mol Ecol* 11:2453–2465 <https://doi.org/10.1046/j.1365-294x.2002.01643.x>
37. Tagliaro F, Manetto G, Crivellente F, Smith FP (1998) A brief introduction to capillary electrophoresis. *Forensic Science International* 92:75–88 [https://doi.org/10.1016/S0379-0738\(98\)00010-3](https://doi.org/10.1016/S0379-0738(98)00010-3)
38. Zianni M, Tessanne K, Merighi M, Laguna R, Tabita FR (2006) Identification of the DNA Bases of a DNase I Footprint by the Use of Dye Primer Sequencing on an Automated Capillary DNA Analysis Instrument. *J Biomol Tech* 17:103–113 PMID: PMC2291779
39. Blacket M, Robin C, Good R, Lee SF, Miller AD (2012) Universal primers for fluorescent labelling of PCR fragments—an efficient and cost-effective approach to genotyping by fluorescence. *Molecular ecology resources* 12:456–463 <https://doi.org/10.1111/j.1755-0998.2011.03104.x>
40. Chapman N, CHAPMAN D (2008) The distribution of fallow deer: A worldwide review. *Mammal Review* 10:61–138 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2907.1980.tb00234.x>
41. Baker K, Gray H, Ramovs V, Mertzaniou D, Akin Pekşen Ç, Bilgin C, Sykes N, Hoelzel R (2017) Strong population structure in a species manipulated by humans since the Neolithic: the European fallow deer (*Dama dama dama*). *Heredity* 119:16–26 <https://doi.org/10.1038/hdy.2017.11>
42. Pitarch JL, Raksa HC, Arnal MC, Revilla M, Martínez D, Fernández de Luco D, Badiola JJ, Goldmann W, Acín C (2018) Low sequence diversity of the prion protein gene (PRNP) in wild deer and goat species from Spain. *Vet Res* 49:33 <https://doi.org/10.1186/s13567-018-0528-8>
43. Hartl GB, Schlegel A, Slowak M (1986) Genetic variability in fallow deer, *Dama dama* L. *Anim Genet* 17:335–341 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.1986.tb00726.x>
44. Randi E, Apollonio M (1988) Low biochemical variability in European fallow deer (*Dama dama* L.): natural bottlenecks and the effects of domestication. *Heredity* 61:405–410 <https://doi.org/10.1038/hdy.1988.131>
45. Webley LS, Zenger KR, Hall GP, Cooper DW (2007) Genetic structure of introduced European fallow deer (*Dama dama dama*) in Tasmania, Australia. *Eur J Wildl Res* 53:40–46 <https://doi.org/10.1007/s10344-006-0069-8>
46. Pemberton JM, Smith RH (1985) Lack of biochemical polymorphism in British fallow deer. *Heredity* 55:199–207 <https://doi.org/10.1038/hdy.1985.92>
47. Yannouli E, Trantalidou K (1998) The Fallow deer (*Dama dama* L. 1758) in Greece. Archaeological Presence and Representation, 1999. In: N. Benecke (eds) *The Holocene history of the European Vertebrate Fauna: Modern Aspects of Research*. Verlag Marie Leidorf GmbH, Berlin, pp 247–263
48. Say L, Naulty F, Hayden TJ (2003) Genetic and behavioural estimates of reproductive skew in male fallow deer. *Mol Ecol* 12:2793–2800 <https://doi.org/10.1046/j.1365-294x.2003.01945.x>
49. Kusza S, Ashrafzadeh M, Tóth B, Jávör A (2018) Maternal genetic variation in the northeastern Hungarian fallow deer (*Dama dama*) population. *Mammalian Biology* 93:21–28 <https://doi.org/10.1016/j.mambio.2018.08.005>
50. Faragó S (eds) (2006) *Magyar Vadász Enciklopédia*. Totem Kiadó, Magyarország, pp 232–233
51. Roche Applied Science (2006) *GS Guide to Amplicon Sequencing*. Roche Diagnostics. GmbHUSM00022.B - December 2006
52. Peakall R, Smouse P (2012) GenAEx Tutorial 4: Advanced Frequency-Based Analysis. In: GenAEx. <https://biology-assets.anu.edu.au/GenAEx/Tutorials.html> Accessed 7 Nov 2022
53. Chung DT, Drábek J, Opel KL, Butler JM, McCord BR (2004) A study on the effects of degradation and template concentration on the amplification efficiency of the STR Miniplex primer sets. *J Forensic Sci* 49:733–740 PMID: 15317187
54. Luttmann AM, Komine M, Thaiwong T, Carpenter T, Ewart SL, Kiupel M, Langohr IM, Venta PJ (2022) Development of a 17-Plex of Penta- and Tetra-Nucleotide Microsatellites for DNA Profiling and Paternity Testing in Horses. *Front Vet Sci* 9:861623 <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.861623>
55. Frank K, Szepesi K, Bleier N, Sugár L, Kusza S, Barta E, Horn P, Orosz L, Stéger V (2022) Genetic traces of dispersal and admixture in red deer (*Cervus elaphus*) populations from the Carpathian Basin. *Eur J Wildl Res* 68:55 <https://doi.org/10.1007/s10344-022-01602-w>
56. de Oliveira EJF, Garcia JE, Contel EPB, Duarte JMB (2005) Genetic Structure of *Blastocerus dichotomus* Populations in the Paraná River Basin (Brazil) Based on Protein Variability. *Biochem Genet* 43:211–222 <https://doi.org/10.1007/s10528-005-5212-9>
57. Márquez A, Maldonado JE, González S, Beccaceci MD, Garcia JE, Duarte JMB (2006) Phylogeography and Pleistocene demographic history of the endangered marsh deer (*Blastocerus dichotomus*) from the Río de la Plata Basin. *Conserv Genet* 7:563–575 <https://doi.org/10.1007/s10592-005-9067-8>
58. Oliveira EJF, Garcia JE, Duarte JMB, Contel EPB (2008) Development and characterization of microsatellite loci in the marsh deer (*Blastocerus dichotomus Cervidae*). *Conserv Genet* 10:1505 <https://doi.org/10.1007/s10592-008-9769-9>

Közlésre ér.: 2022. dec. 21.

VAN MÉG MIT MONDANUNK:



LAPOZZON BELE
TOVÁBBI FOLYÓIRATAINKBA IS!

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





Hirdetési felületek már 60 000 Ft-tól

Többszöri megjelenés esetén további engedményeket biztosítunk

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

Most kedvező áron tesszük közzé hirdetését!

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

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



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