

dc_834_14

AKADÉMIAI DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**A SERTÉS TORZÍTÓ ORRGYULLADÁSA: A KÓROKTAN,
A KÓRFEJLŐDÉS ÉS AZ IMMUNVÉDELEM EGYES
KÉRDÉSEINEK VIZSGÁLATA**

Magyar Tibor

**Budapest
2014**

dc_834_14

1. Bevezetés

A sertés torzító orrgyulladása egy meglehetősen régen ismert fertőző betegség (első leírása 1830-ból származik, Németországból), amely a nagyüzemi sertéstartás megjelenésével terjedt el világszerte, így hazánkban is, és tett szert nagyobb jelentőségre. Többnyire nem jár megrázó klinikai tünetekkel, látványos elhullásokat pedig egyáltalán nem idéz elő, mégis tetemes gazdasági károkat okozhat az állattartó telepeknek, elsősorban a csökkent súlygyarapodás, a kezelési és/vagy megelőzési költségek, valamint a vele járó kereskedelmi korlátozások következtében.

A jellemzően már egész fiatal korban bekövetkezett fertőződés kezdetben felső légúti tünetekben (tüsszögésben, orrfolyásban, orrvérzésben) nyilvánul meg. Eközben a felszín alatt az érintett állatok orrcsontjainak fejlődése zavart szenved, a kórkép súlyos formájában az orrkagylók egyik vagy mindkét oldalon teljesen elsorvadnak, ennek megfelelően az orr a beteg oldal felé elcsavarodik, eltorzul (innen ered a kórkép hazai elnevezése), vagy megrövidül. Következésképpen csökken az állatok takarmányfelvétele, az orr szűrőszerepének kiesése miatt pedig nő a másodlagos fertőzések veszélye.

Jelenlegi ismereteink szerint két baktériumfaj, a *Bordetella bronchiseptica* és a *Pasteurella multocida* képes az orrkagylók sorvadását előidézni, de úgy tűnik, nem egyforma mértékben. Az általánosan elfogadott nézet szerint a *B. bronchiseptica* okozta elváltozások közepes mértékűek és regenerálódásra hajlamosak, míg a *P. multocida* toxikus törzseivel fertőzött malacokban a betegség súlyos és tartós formája alakul ki. Ennek megfelelően két kórkép elkülönítését javasolják a szakemberek: progrediáló forma (progresszív torzító orrgyulladás) és nem progrediáló forma (bordetellosis).

A kérdést bonyolítja azonban az a tény, hogy a *P. multocida* megtelepedéséhez és elszaporodásához valamilyen, a nyálkahártyát károsító hajlamosító hatásra van szükség, melyek közül – gyakorlati szempontból – a *B. bronchiseptica*-val történt előzetes fertőzés a legismertebb és a legvalószínűbb. A *B. bronchiseptica*, miután bejutott az orrüregbe, az adhéziót szolgáló felületi képletei segítségével hozzátapad a nyálkahártya csillós hámsejtjeihez, majd elszaporodik a nyálkahártya felületén. Mindez előfeltétele annak, hogy anyagcseretermékei révén károsíthassa a szervezetet. Ez utóbbiak közül a dermonekrotikus toxin (DNT) látszik a legfontosabbnak. Feltehető ugyanis, hogy a DNT felelős mind a *B. bronchiseptica* által előidézett orrkagyló sorvadásért, mind azon nyálkahártya elváltozásokért, melyek asszisztálnak a *P. multocida* sikeres

kolonizációjához. A nyálkahártyán megtelepedett *P. multocida* szintén kiválaszt egy hőérzékeny toxint (*P. multocida* toxin, PMT), amely megzavarja az orrkagylók csontosodási folyamatait, valamint csontlebonlást is előidéz, ami az orrüreg csontos képleteinek súlyos sorvadásának kialakulását eredményezi.

A kórkép felismerése óta nagyszámú, a betegség különböző vonatkozásait tárgyaló közlemény jelent meg a szakirodalomban. Ennek ellenére mindig merülnek fel újabb, még tisztázásra váró kérdések, melyek időről időre kiújuló vitákhoz vezetnek. Ennek egyik fő oka, hogy a sertés torzító orrgyulladás az összetett okú és a polimikrobiális betegségek kategóriájába egyaránt beleillik, így több szempontból is modell értékűnek tekinthető kórkép, amely összetettsége miatt a nehezebben megismerhető bántalmak közé tartozik.

Intézetünkben a torzító orrgyulladás kutatása 30 éves múlttra tekint vissza, azt a bábolnai SPF és a mezőhegyesi magas egészségi státuszú sertés állományok létrehozását célzó programok hívták életre. A magyar sertéstartó – sertésenyésztő hagyományok megkövetelték, különösen a már említett kereskedelmi korlátozások hátrányaira és az egyéb gazdasági veszteségekre tekintettel, hogy ezzel a fontos betegséggel nemzetközileg is elismert kutatásokat folytassunk. Ez alatt számos, a torzító orrgyulladás kóroktanával, kórfejlődésével, járványtanával és az ellene való védekezés lehetőségeivel kapcsolatos vizsgálatot végeztünk, melyek egy része érdekes új megállapításokhoz vezetett. Kandidátusi értekezésemben (1993) a *B. bronchiseptica* virulenciáját meghatározó tényezők és a *B. bronchiseptica* és a *P. multocida* közötti kölcsönhatás kísérletes vizsgálata területén elért eredményeket mutattam be. Az utána következő időszakban a torzító orrgyulladással kapcsolatos kutatómunka elsősorban a kóroktan, a kórfejlődés és a betegség elleni immunvédelem néhány sajátosságának tanulmányozása területén tárt fel új ismereteket. Az értekezésben ezek közül számolok be néhány, nemzetközi szinten is kiemelkedőnek vélt és kellő részletességgel tárgyalható eredményről.

2. A kutatómunka indokoltsága és céljai

A sertés torzító orrgyulladása több szempontból is sajátos, modellértékű betegségnek tekinthető: összetett kóroktanú, soktényezős és polimikrobiális kórkép. Története során nemegyszer felmerült már, hogy sikerült a probléma végső megoldását megtalálni. Legutóbb a téma egyik kiemelkedő holland szakértője nyilatkozott úgy, hogy a kocák szakszerű vakcinázása mellett nem kell a bántalommal számolnunk (szóbeli közlés). Saját tapasztalataim ezt a derűlátó álláspontot nem támasztják alá. A betegség bármikor és bármelyik állományban felbukkanhat, az összetett kóroktanban általában szerepet játszó fertőző és nem fertőző tényezők is állandóan változnak (pl.: míg korábban kizárólag a D kapszula típusú *P. multocida* törzsek között fordult elő toxintermelő képességgel rendelkező, mára a legtöbb helyen már az A kapszula típus dominál a PMT-t produkáló törzsek között). Ráadásul, a sertés légzőszervi betegség komplex fogalmának bevezetése a torzító orrgyulladást is egy szélesebb összefüggés-rendszerbe helyezi. Az utóbbi időben örömdetesen megnövekedett tenyészállat export szintén növelte a betegség jobb megismerésének és leküzdésének igényét, mivel a vevők többnyire ragaszkodnak az állatok torzító orrgyulladástól való mentességéhez. Mindezek alapján, a betegség kutatása mindenképpen megalapozott volt, és a jövőben is indokoltnak nevezhető.

A bemutatott kutatások során a következő kérdéseket kívántuk közelebbről tanulmányozni:

- *B. bronchiseptica* DNT jelentősége a sertés torzító orrgyulladása kórfejlődésében: a DNT szerepének vizsgálata természetes esetből izolált DNT termelő I. fázisú (*Bordetella* virulence gene, bvg+) virulens törzsből mesterségesen előállított DNT-t nem termelő izogén mutáns törzs segítségével laboratóriumi egérben és sertésben.
- A betegségre jellemző elváltozások alakulásának nagyobb felbontású megjelenítése és precíz nyomon követése korszerű, nem invazív képalkotó eljárás (komputertomográfia) alkalmazásával.
- A torzító orrgyulladás elleni vakcinák hatékonyságának mérésekor a betegség kísérletes előidézésére használt fertőzési modellek összehasonlító vizsgálata, valamint a fertőzési modell, a vakcina-összetétel, a szerológiai profil és a betegség elleni védettség közötti összefüggések felderítése.

3. A vizsgálatok ismertetése, eredmények és következtetések

3.1. A *B. bronchiseptica* dermonekrotikus toxin (DNT) kórtani szerepének vizsgálata egérben és sertésben

Bár a *B. bronchiseptica* potenciális virulencia tényezőinek szerepe még nem tisztázott kellőképpen, nagy bizonyossággal feltételezhető, hogy sertésekben az orrüreg kolonizációja és a baktériumtörzsek DNT termelő képessége a legfontosabb tényező a *B. bronchiseptica* által okozott orrkagyló sorvadás kórfejlődésében.

Az első kísérletek célja az volt, hogy DNT termelésére nem képes *B. bronchiseptica* törzseket konstruáljunk, majd az izogén DNT– mutáns és virulens DNT+ szülői törzspárok megbetegítő képességét laboratóriumi egerekben és a baktérium természetes gazdájában, a sertésben összehasonlítsuk, és így egyértelműen meghatározzuk a *B. bronchiseptica* által termelt DNT kóroktani szerepét.

A DNT– *B. bronchiseptica* mutáns törzsek előállítását kétféle módon oldottuk meg. Az egy, a torzító orrgyulladás klinikai tüneteit mutató sertésállományból izolált *B. bronchiseptica* B58 jelű törzs esetében a klónozott *dnt* gén egy belső fragmentjét deletáltuk, melynek helyére egy kanamicin-rezisztencia kazettát helyeztünk, majd az így nyert konstrukciót kicseréltük az anyatörzs *dnt* génjével (így kaptuk a *B. bronchiseptica* B58GP jelű mutáns törzset). Az ugyancsak klinikai esetből származó *B. bronchiseptica* KM22 jelű törzs esetében a *B. pertussis* *dnt* gén egy megfelelően jelölt fragmentjét tartalmazó mutációs plazmidot inszertáltunk a szülőitörzs *dnt* génjébe (így jutottunk a *B. bronchiseptica* KB24 törzshöz).

Mindkét mutáns törzs – a szülői törzsekhez hasonlóan – *B. bronchiseptica* I. fázisú (bvg+) telepmorfológiát mutatott, 10% juhvérrel kiegészített Bordet-Gengou agar táptalajon sima, kicsiny, éles szélű és hemolizáló telepeket képezett. A teljes sejt kivonatokból származó fehérjékkel végzett immunoblot vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy mind a négy törzs termelte a virulencia szempontjából kiemelkedően fontosnak tartott filamentózus hemagglutinint, pertaktint és adenilát-cikláz hemolizin toxint, de csak a *B. bronchiseptica* B58 és KM22 törzsek állítottak elő DNT-t, ami bizonyította, hogy a DNT termelését sikeresen megszüntettük a mutáns törzsekben.

A két szülői *B. bronchiseptica* törzs, a B58 és KM22 tenyészetekének ultrahanggal feltárt sejtmentes kivonatai az intravénásan oltott egerekben (egér léptesztben) letálisnak bizonyultak, míg a mutáns törzsek

(*B. bronchiseptica* B58GP és KB24) kivonatai egyáltalán nem mutattak toxikus hatást. Másrészt az élő sejt formájában intravénásan beoltott szülői (B58) és mutáns (B58GP) *B. bronchiseptica* törzsek egymáshoz hasonló mértékű virulenciával rendelkeztek. Ezek az eredmények *in vivo* is igazolták, hogy a *B. bronchiseptica* B58GP törzs esetében sikerült megszüntetnünk a DNT termelését, míg a kórokozó képességhez nélkülözhetetlen egyéb fontos virulencia tényezők a szülői törzshöz hasonló mértékben termelődtek.

A DNT+ *B. bronchiseptica* B58 jelű törzs kifejezett orrkagyló sorvadást idézett elő az orron keresztül fertőzött egerekben, ami viszont nem volt megfigyelhető a DNT– törzzsel (B58GP) fertőzött társaikban. Ez arra utal, hogy a DNT felelős az egerekben kialakuló orrkagyló sorvadás kialakulásáért, és nem az I. fázisú (bvg+) *B. bronchiseptica* törzsek által termelt egyéb virulencia tényezők valamelyike. Vizsgálataink azt is megerősítették, hogy a *B. bronchiseptica* DNT-nek léptoxikus hatása van egérben, míg DNT hiányában a nyirokszervek stimulációjának jelei láthatók. A *B. bronchiseptica* B58GP jelű DNT– törzzsel fertőzött egerekben jellegzetes lympho-histiocytás, peribronchialis és perivascularis infiltrációval kísért hurutos tüdőgyulladás fejlődött ki. A *B. bronchiseptica* B58 jelű DNT+ törzzsel fertőzött egerekben viszont gyulladásos reakcióval övezett nagy nekrotikus területek voltak láthatók, azt jelezve, hogy a DNT képes közvetlenül károsítani a tüdőszövetet, legalábbis egerekben.

A következő kísérletben a *B. bronchiseptica* B58 – B58GP és a *B. bronchiseptica* KM22 – KB24 izogén törzspárok megbetegítő képességét hasonlítottuk össze szopós malac fertőzési modellkísérletben. Ennek során a törzsek adhéziós (kolonizációs) képességét, valamint a törzsek által a tüdőben és az orrüregben előidézett patológiai elváltozásokat tanulmányoztuk császármetszéssel világra hozott, kolosztrumot nem kapott malacokban. A malacokat egyhetes korukban intranasalisan fertőztük összesen 1 ml (0,5 ml/orrnyílás) DNT+ szülői, illetve DNT– mutáns *B. bronchiseptica* törzsből készült szuszpenzió valamelyikével vagy PBS oldattal (placebo). A légutak kolonizációjának mértékét rendszeres időközönként vett orrmosó folyadékok, illetve a légcső és a tüdő bakteriológiai vizsgálatával, az orrelváltozások alakulását pedig a kórbonctani vizsgálat során az állatok orrának az első praemoláris fog magasságában készített harántmetszetének pontozásos értékelésével határoztuk meg.

Mind a négy *B. bronchiseptica* törzs nagyszámban megtelepedett a felső és az alsó légutakban, bár az orrüregben a DNT+ törzsek kolonizációja valamivel nagyobb mértékű volt, mint a DNT– törzseké. Orrkagyló sorvadás csak DNT+ törzzsel fertőzött malacokban fejlődött ki. Ugyanezen állatok

tüdejében a hurutos folyamatok mellett fibrines-elhalásos jellegű elváltozások is mutatkoztak, melyekben a *B. bronchiseptica* jelenléte immunhisztokémiai eljárással kimutatható volt. A kísérlet eredményei a kórokozó egyik természetes gazdájában, a sertésben is megerősítették azt a feltevésünket, hogy a *B. bronchiseptica* DNT nélkülözhetetlen a *B. bronchiseptica* által indukált orrkagyló sorvadás kialakításában. Úgy tűnik, hogy a *B. bronchiseptica* okozta hurutos pneumóniát kísérő alveoláris nekrozisért – összhangban az egér kísérletekben kapott megfigyelésekkel – szintén a DNT tehető felelőssé.

3.2. A torzító orrgyulladásra jellemző elváltozások alakulásának nyomon követése komputertomográfia alkalmazásával

Hagyományosan az orrkagyló sorvadás mértékének vizsgálata a sertés orrán az első/második praemolaris fogak magasságában való keresztbe metszésével történik, ahol egészséges állatban a dorsalis és ventralis orrkagylók a legteljesebb fejlettségüket érik el. A torzító orrgyulladás lefolyásának jobb megismerését célzó korai vizsgálatok során nagyszámú kísérleti állatra volt szükség, hogy meghatározott időpontokban feláldozva őket, megfelelő mennyiségű orrkéskeresztmetszetet lehessen elbírálni. Ráadásul, ez a megközelítés nem szolgáltatott adatokat a betegségnek az egyes állatokban való egyedi történéseiről, mivel ugyanazon állat vizsgálata csak egyszeri alkalommal volt lehetséges.

A sertés orrüreg csontos képleteinek megjelenítésére alkalmas nem invazív képalkotó eljárás, a komputertomográfia (CT) kifejlesztése megteremtette a lehetőséget a torzító orrgyulladás kórfejlődésének egy adott állaton belüli és hosszabb időszakot átölelő nyomon követésére. A módszer használhatóságának lehetőségeit az orrkagyló sorvadás különböző fokozatait reprezentáló, 27 hetes korú sertésekben vizsgáltuk. Az orr elváltozásait az orr struktúráinak (az orrkagylóknak és az orrsövénynek) a vizuális vizsgálata és egy 1-18-as skálán történő pontozása mellett a CT felvételek megfelelő régióinak morfológiai analízise alapján is elvégeztük. Az orr szerkezetének szabad szemmel történő vizsgálata és pontozása a CT felvételeken is az első praemoláris fog síkjában történt, ugyanazon értékelési skála szerint, mint a post mortem vizsgálatok esetében. A CT felvételeken látható orrkagyló és orrsövény elváltozások pontozása mellett az orrüregben uralkodó szövet-levegő terület arányát is meghatároztunk, az orrüregről készített felvételeken látható denzitásbeli különbségek alapján.

Az orrkagyló elváltozások széles skáláját reprezentáló sertéspopuláció véletlenszerűen kiválasztott egyedeinek CT alkalmazásával végzett vizsgálata

azt igazolta, hogy ez a képalkotó eljárás kiválóan megfelel a torzító orrgyulladás vizsgálatára. Szignifikáns korrelációt találtunk az orrkagyló és orrsövény elváltozások hagyományos kórbonctani vizsgálat során elvégzett pontozása és a CT felvételek vizuális értékelése között. Eredményeinket a korábban publikált leírásokkal összevetve azt is megállapítottuk, hogy a CT készülékek folyamatos fejlődésének köszönhetően a felvételek felbontása sokat javult, a nagyobb felbontás pedig részletekben gazdagabb képet eredményezett, ami a torzító orrgyulladás kórfejlődésének pontosabb megértését teszi lehetővé. A CT vizsgálat szabad szemmel való elbírálása és a szövet-levegő terület arány is jó korrelációt mutattak egymással ($r = -0,82$, $p < 0,0001$). A szövet-levegő terület arányt a CT képen mérhető denzitás különbségek adják, és ez - szemben a szubjektív pontozással - a strukturális változások objektív mérését is lehetővé teszi.

A szakirodalomban korábban megjelent indirekt megfigyelések alapján az a nézet alakult ki, hogy a *B. bronchiseptica* fertőzés enyhe-közepes fokú orrkagyló elváltozásokat képes előidézni sertésben, melyek regenerálódhatnak a vágósúly elérésének idejére, míg a toxikus *P. multocida* törzsek súlyosabb és visszafordíthatatlan elváltozásokat képesek kialakítani. Ezek a megfigyelések vezettek a torzító orrgyulladás progrediáló (progresszív) és a nem progrediáló (nem progresszív) formájának megkülönböztetéséhez attól függően, hogy melyik meghatározó kórokozó található meg a kérdéses állományban.

Elsőként vizsgáltuk CT felhasználásával, kontrollált körülmények között végzett fertőzéses modellkísérletekben a betegség progrediáló (progresszív) és nem progrediáló (nem progresszív) formájának kórfejlődésének alakulását. Két kísérletet végeztünk el. Mindkét kísérlet során két, egyenként 14 random módon kiválasztott állatot tartalmazó csoportot hoztunk létre. Az első kísérlet 1. csoportjának malacait négy napos korban *B. bronchiseptica*-val, a második kísérlet 1. csoportjának malacait pedig először *B. bronchiseptica*, majd négy nappal később *P. multocida* baktériumok szuszpenziójával fertőztük intranasalisan. A 2. csoportok malacait egyik kísérletben sem fertőztük (negatív kontroll). Az első kísérlet a malacok 132 napos korában, a második kísérlet pedig a malacok 128 napos korában ért véget. Közben az állatok orráról megfelelő időközökben CT felvételeket készítettünk, majd a kísérlet végén az elváltozások szokásos kórbonctani (pontozásos) értékelését is elvégeztük.

Eredményeink megerősítették azt a korábbi, indirekt megfigyeléseken alapuló feltételezést, hogy a *B. bronchiseptica* fertőzés önmagában csak közepesen súlyos orrkagyló sorvadást idéz elő, és ezek az elváltozások idővel teljes mértékben regenerálódhatnak. Az elváltozások az állatok 6 hetes életkoráig súlyosbodtak, majd 30 nappal később jelentős javulást észleltünk,

amelyet a fertőzést követően 3. hónap végére teljes gyógyulás követett. Az általánosan elfogadott nézet szerint a toxikus *P. multocida* súlyos és irreverzibilis orrkagyló sorvadást idéz elő. Így meglepő és váratlan eredmény volt, hogy a *B. bronchiseptica* és toxikus *P. multocida* kombinált fertőzésnek kitett malacok többségében a teljes csontstruktúra tökéletes regenerációját figyelhettük meg a fertőzést követő 60. naptól kezdődően, annak ellenére, hogy a csoport egyedeinek nagy részénél súlyos fokú orrkagyló sorvadás alakult ki a hathetes életkor eléréséig. Ez azt is jelentheti, hogy a progresszív (progresszív) torzító orrgyulladás definícióját érdemes lenne átgondolni. Eredményeink ugyanis arra utalnak, hogy egy korábbi *B. bronchiseptica* fertőzés által támogatott masszív PMT termelő *P. multocida* fertőzés sem feltétlenül elégséges a torzító orrgyulladással sújtott kommersz állományokban a vágóhídi vizsgálatok során megfigyelt súlyos és visszafordíthatatlan orrkagyló sorvadás kialakulásához. A torzító orrgyulladást, mint a sertés légzőszervi betegség komplexének részét, az összetett okú betegségek közé sorolják, ahol két, régóta ismert patogén (a *B. bronchiseptica* és a toxikus *P. multocida*) működik együtt számos hajlamosító tényezővel, mint pl. egyéb kórokozók, nem megfelelő tartási körülmények és/vagy rossz menedzsment viszonyok. További vizsgálatok szükségesek más tényező vagy tényezők felismeréséhez, és annak tisztázására, hogy mi lehet a szerepük a torzító orrgyulladás kórfejlődésében.

Az is figyelemreméltó, hogy a legnagyobb mértékű átlagos orrkagyló sorvadás hathetes korban jelentkezett mindkét fertőzött csoportban, ami a vakcina hatékonysági vizsgálatok értékelésénél használatos életkor. Ez azt jelenti, hogy a hatékonysági vizsgálatokat abban az életkorban végzik, mikor az elváltozások a legsúlyosabbak, ami optimális a torzító orrgyulladás elleni vakcinák vizsgálatára. Másrészt viszont kérdéses, milyen lenne a betegség lefolyása ez után az életkor után, és talán érdekesebb lenne további kísérletekben vizsgálni, hogyan hat ez a vakcinák védőhatásának értékmérésére.

3.3. A fertőzési modell, a vakcina-összetétel, a szerológiai profil és a betegség elleni védelem közötti összefüggések felderítése

A vakcinázás széles körben használt módszer a torzító orrgyulladás megelőzésére. A legtöbb vakcina mind *B. bronchiseptica* mind *P. multocida* antigéneket tartalmaz. A vakcinák hatékonyságát fertőző állatkísérletekben vizsgálják, melyek során a betegség tüneteit kontrollált körülmények között, mesterségesen idézik elő. Jelenlegi ismereteink alapján a torzító orrgyulladás

kísérletes előidézésére három fertőzési modell alkalmas: *B. bronchiseptica* fertőzés önmagában, ecetsavas előkezelést követő *P. multocida* fertőzés és *B. bronchiseptica* - *P. multocida* kombinált fertőzés. Arról viszont nem található összehasonlító adat, hogy a rendelkezésre álló fertőzési modellek közötti különbségek hogyan befolyásolják a torzító orrgyulladás elleni kombinált vakcinák hatékonysági vizsgálatát.

A torzító orrgyulladás klinikai eseteiből származó, a kórkép kiváltására alkalmas virulens kórokozókkal (*B. bronchiseptica* B58 és/vagy *P. multocida* LFB3 törzsekkel) történő fertőzést követően súlyos orrkagyló sorvadás alakult ki mindhárom fertőzési modellben, így a kizárólag *B. bronchiseptica*-val fertőzött kísérleti állatokban is. Ez utóbbi eredmény arra utal, hogy bizonyos körülmények között a *B. bronchiseptica* fertőzés súlyos orrkagyló sorvadást hozhat létre, ami eléggé meglepő eredmény, tekintve, hogy ezt a kórokozót általában csak enyhe-közepes mértékű orrkagyló sorvadással hozzák összefüggésbe.

Az itt bemutatott kísérletben hathetes malacokban határoztuk meg a *B. bronchiseptica* által létrehozott orrkagyló sorvadás kiterjedését, amely életkorban – a CT-vel nyomon követett, a betegség kórfejlődését vizsgáló tanulmányaink eredményei szerint – az elváltozások a maximális kifejlődésüket érik el. Az orrkagyló sorvadás általunk tapasztalt súlyossága azonban mindenképpen felveti a *B. bronchiseptica*-nak a torzító orrgyulladás kórfejlődésben játszott szerepének a jelenleg elfogadott nézetekhez képest nagyobb jelentőségét, bár a nevelés során az elváltozások regenerálódásra való képességére utaló korábbi leírásokat az előző fejezetben leírt saját megfigyeléseink is megerősítik. Másrésztől eredményeink arra utalnak, hogy lehetnek olyan, jelenleg még kevésbé ismert körülmények, amelyek hatására a *B. bronchiseptica* monoinfekció is súlyos következményekkel járhat.

A fertőzési modelleket összehasonlító kísérletekben két különböző összetételű, kereskedelmi forgalomban kapható oltóanyagot használtunk fel. Az „A” jelű vakcina sertés eredetű inaktivált toxikus *B. bronchiseptica* és toxikus D típusú *P. multocida* törzset, valamint 2% alumínium-hidroxid adjuvánst tartalmazott. A „B” jelű vakcina sertés eredetű inaktivált toxikus *B. bronchiseptica* törzset és formalinnal inaktivált, D típusú toxikus *P. multocida*-ból származó tisztított *P. multocida* toxint (PMT), valamint olaj-a-vízben emulziós adjuvánst tartalmazott. A két különböző összetételű oltóanyagot alkalmazva megvizsgáltuk, hogy a fertőzési modellek mennyiben alkalmasak a betegség elleni vakcinák hatékonyságának mérésére. A két vakcina különböző szintű védelmet nyújtott a *B. bronchiseptica* és az ecetsav – *P. multocida* fertőzésekkel szemben, feltételezésünk szerint annak

megfelelően, hogy melyik komponens volt a jobb immunogén a kombinációban („A” jelű vakcina esetében ez a *B. bronchiseptica* antigén, a „B” jelű vakcina esetében pedig a *P. multocida* antigén volt). Ebből az következik, hogy a torzító orrgyulladás elleni kombinált oltóanyagok legjobb értékmérő módszere az alkotóelemenkénti specifikus vizsgálatok (*B. bronchiseptica*, illetve ecetsav – *P. multocida* fertőzőes modellel) külön-külön elvégzése lenne. Az előzőekkel szemben a *B. bronchiseptica* – *P. multocida* kombinált fertőzőes modellben a két oltóanyag egyformán teljesített, valószínűleg azért, mert ebben az esetben a komponensek előnyös és hátrányos tulajdonságai kiegyenlítették egymást. Mindez arra enged következtetni, hogy a *P. multocida* – *B. bronchiseptica* fertőzőes modell inkább a torzító orrgyulladás elleni kombinált vakcinák védőképességének gyakorlati jellegű kipróbálásában nyújthat hasznos információt, mivel ez modellezi legpontosabban a természetes körülmények között kialakuló fertőzést, és leginkább az engedélyezés végső fázisában végzett vizsgálatokhoz javasolható.

A torzító orrgyulladás elleni hagyományos vakcinák általában mindkét kóroktani mikroorganizmus elölt, teljes sejt kultúráját tartalmazzák, a modernebbeket pedig megerősítik valamilyen PMT preparátummal, mivel a betegség kialakításában játszott fontos szerepe miatt a PMT elleni védettség a vakcina hatékonyságának kritikus követelménye. Habár nem teljesen megalapozott, hogy a szerokonverzió és a védettség közvetlenül összefügg egymással, az anti-PMT titer mérése széles körben alkalmazott a torzító orrgyulladás elleni vakcinák értékelésében. Elméletileg két lehetséges mód van a PMT specifikus szerokonverzió javítására: jobb adjuvánst tartalmazó oltóanyag, és/vagy tisztított és detoxifikált PMT hozzáadása a vakcinához.

A torzító orrgyulladás elleni vakcinák továbbfejlesztésének lehetőségeit vizsgáló kísérleteink eredményei azt mutatják, hogy az adjuváns típusa és a vakcina antigén összetétele jelentősen képes befolyásolni az áthangolódás mértékét. A torzító orrgyulladás szempontjából fontos specifikus ellenanyagok szintje növelhető, amennyiben az alumínium-hidroxid helyett ásványi olaj adjuvánst vagy valamelyik új típusú immunstimulánst használunk. Ebből a szempontból az egyik új típusú immunstimuláns, a Montanide IMS 1313 (SEPPIC; Paris, France) bizonyult a legsikeresebbnek.

A kísérletben használt vakcinák hatékonyságának további növelése volt elérhető az aktív komponensek változtatásával. A vakcinázott malacok fokozott *B. bronchiseptica* specifikus ellenanyagválaszt mutattak, amikor a *B. bronchiseptica* antigént tisztított és formalinnal inaktivált PMT (fPMT) hozzáadásával kombináltuk, és a vakcinát a Montanide IMS 1313 jelű új immunstimulánssal adjuváltuk. Ebben az esetben azonban az a valószínű, hogy

a jelenségért a hatékonyabb adjuváns volt a felelős. Másrésről, a *B. bronchiseptica*-val szemben termelt ellenanyag titer csökkent, amikor a vakcina *P. multocida* teljes sejt komponenst tartalmazott, függetlenül attól, hogy az fPMT jelen volt vagy sem a vakcinában. Ez viszont azt sugalmazza, hogy a teljes sejt formában hozzáadott *P. multocida* komponens zavarhatja a *B. bronchiseptica* alkotóelem elleni szerokonverziót, és a vakcinából való kihagyása hozzájárulhat a *B. bronchiseptica* elleni tökéletesebb áthangolódás eléréséhez.

Megfelelő szintű PMT specifikus ellenanyagválasz csak az fPMT-t tartalmazó vakcinákkal immunizált állatok esetében volt megfigyelhető. Mivel a *P. multocida* citoplazmájában elhelyezkedő PMT a sejt spontán szétesése során kiszabadul a leves-tenyészet felülúszójába, bizonyos mennyiségű fPMT nyilvánvalóan jelen van a toxikus *P. multocida* törzsek formalinnal inaktivált teljes sejt kultúrájában is. A munkánk során a *B. bronchiseptica* – *P. multocida* kombinált bakterinnel vakcinázott csoportban alkalmazott *P. multocida* komponens természetes fPMT tartalma viszont a legtöbb állatban elégtelennek bizonyult a PMT ellenanyagok kimutatható szintjének kialakításához.

A *P. multocida* bakterint és fPMT-t együtt tartalmazó vakcinával immunizált állatok termeltek ugyan PMT specifikus ellenanyagokat, de a *P. multocida* komponenst elhagyva az ellenanyag titer 4-5-ször magasabb volt, mint a *P. multocida* bakterint is tartalmazó oltóanyaggal immunizált állatok esetében. Ez azt jelzi, hogy az egész sejt *P. multocida* komponens negatív hatást gyakorolt az fPMT-re adott immunválaszra. A legmagasabb anti-PMT ellenanyag titerek a monovalens fPMT vakcinák esetében voltak kimutathatók.

A kérdést, hogy bizonyos vakcina komponensekre adott válaszként megemelkedett ellenanyag titer vajon jobb védettséget biztosít-e a torzító orrgyulladás kialakulása ellen, vakcinázott kocáktól származó, *B. bronchiseptica* – *P. multocida* kombinált fertőzésnek kitett malacokon tanulmányoztuk. Az orrelváltozás súlyosságát jellemző pontszámok kedvezőbbek (alacsonyabbak) voltak az fPMT-t is tartalmazó vakcinával immunizált malacoknál, mint ezt a komponenst nem tartalmazó vakcinák alkalmazása esetében. A monovalens fPMT vakcina viszont nem biztosított elegendő védettséget az orrelváltozások kialakulása ellen, jelezve, hogy – legalábbis a jelen kísérleti körülmények között – a *B. bronchiseptica* fertőzés jelentős szerepet játszott a betegégre jellemző elváltozások kialakításában.

A legalacsonyabb orrelváltozás pontszámokat a *B. bronchiseptica* – fPMT és *B. bronchiseptica* – *P. multocida* – fPMT kombinált vakcinák esetében tapasztaltuk, ami arra utal, hogy a *B. bronchiseptica* és az fPMT a protektivitás

szempontjából egyaránt fontos vakcina komponensek. Ez összhangban van azzal a többször hangsúlyozott megfigyeléssel, amely szerint a *P. multocida* mellett a *B. bronchiseptica* is jelentős szerepet játszik a torzító orrgyulladás kialakításában. Habár az orrelváltozás pontszámok a *B. bronchiseptica* – fPMT vagy *B. bronchiseptica* – *P. multocida* – fPMT kombinált vakcinákkal immunizált csoportokban nem mutattak szignifikáns eltérést, a *B. bronchiseptica* – *P. multocida* – fPMT vakcina alkalmazása esetében az átlagos pontszám alacsonyabb volt (3,2, szemben a 4,5-tel). Ez viszont azt jelzi, hogy mindhárom komponens kombinációja jobb klinikai védelmet nyújt a torzító orrgyulladás ellen, mint amikor az egész sejt *P. multocida* alkotó elemet kihagyjuk belőle. Ez pedig azt sugallja, hogy a PMT mellett más *P. multocida* antigéneknek is szerepe lehet a torzító orrgyulladás elleni hatékonyabb védetség kialakításában.

Az orrelváltozás pontszámok és a súlygyarapodás eredményei határozottan arra utalnak, hogy a legjobb védetség nem szükségszerűen mutat szoros összefüggést a legmagasabb torzító orrgyulladás elleni specifikus ellenanyag titerekkel. Ennél fogva az ellenanyag titer a torzító orrgyulladás specifikus antigénekre adott immunválasz jó indikátorának tűnik, de a tesztelt vakcina készítmények esetében nem feltétlenül mutatja a védetség mértékét. Ez megerősíti a fertőzési modell kísérletek során tapasztaltakat, amikor is a *B. bronchiseptica* – fPMT vakcina + olaj-a-vízben adjuváns produkálta a legmagasabb torzító orrgyulladás specifikus ellenanyag titereket, miközben nem ez a csoport rendelkezett – legalábbis az adott kísérleti körülmények között – az elváltozások kialakulásával szembeni legjobb védetséggel.

Összegezve, eredményeink azt mutatják, hogy az adjuváns típusa és a vakcina antigén összetétele jelentős mértékben befolyásolja a szerokonverziót. Úgy találtuk, hogy a torzító orrgyulladás elleni vakcina *P. multocida* komponense negatív hatással van a PMT specifikus ellenanyag titer alakulására. Másrészt viszont masszív *B. bronchiseptica* és *P. multocida* kombinált fertőzés esetén a monovalens PMT vakcina nem biztosítja a klinikai védetség várt szintjét, utalva arra, hogy a *B. bronchiseptica* fertőzés fontos szerepet játszik a torzító orrgyulladás kialakításában. A bemutatott adatok azt jelzik, hogy a torzító orrgyulladás kórokozóra specifikus ellenanyag titerek nem szükségszerűen korrelálnak a betegség elleni védetséggel, és a PMT mellett a *P. multocida* teljes sejt antigéneknek is szerepe lehet a torzító orrgyulladás elleni hatékony immunitás kialakításában.

4. Az új tudományos eredmények felsorolása

Az értekezésben bemutatott eredmények közül a következőket tartom nemzetközileg is újnak és kiemelésre érdemesnek:

1. Elsőként hoztunk létre kizárólag a *B. bronchiseptica* dermonekrotikus toxin (DNT) termelésének képességében (jelenlétében, illetve hiányában) különböző DNT+ és DNT- izogén törzspárokat, amelyek lehetővé tették a DNT szerepének a korábbiakhoz képest egzaktabb vizsgálatát.
2. A *B. bronchiseptica* izogén törzspárok segítségével kísérletesen bizonyítottuk, egerekben és sertésben egyaránt, azt a korábban már kevésbé egzakt módszerekkel megalapozott feltételezést, hogy egyedül a *B. bronchiseptica* DNT felelős az orrkagyló sorvadás kialakulásáért, ehhez a kórokozó további potenciális virulencia tényezőire nincs szükség.
3. Az intravénásan oltott egerekben tapasztalt toxicitás szintén a DNT hatásának tulajdonítható, ugyanakkor a DNT az élő baktérium egerekben mért virulenciájához nem járul hozzá. Egerek tüdejében a DNT jelenléte elhalásos folyamatokat eredményez.
4. Megállapítottuk, hogy a technikai fejlődésnek köszönhetően a komputertomográfia felbontó képessége sokat javult, és így jól használható az orrüreg képleteinek finom részleteket is bemutató leképezésére, valamint a torzító orrgyulladás kórfejlődésének nyomon követéses vizsgálatára.
5. Az orrkagyló és orrsövény elváltozások hagyományos kórbonctani pontozása és a CT felvételek vizuális értékelése között szignifikáns korrelációt állapítottunk meg. Ugyanakkor az orrkagyló sorvadás mértékének számszerűsítésére is alkalmas, az orrüregben található szövet-levegő terület arányának az ott lévő képletek denzitás különbségei alapján történő meghatározásával módszerünket a vizuálisan kevésbé feltűnő elváltozások értékelésére is alkalmassá tettük.
6. A torzító orrgyulladás elváltozásainak alakulását az állat egész életén át nyomon követő fertőzéses modellkísérletben elsőként bizonyítottuk azt a korábbi, csupán indirekt megfigyeléseken alapuló feltételezést, hogy a *B. bronchiseptica* fertőzés okozta orrkagyló sorvadás hajlamos a teljes regenerálódásra. Ezek az elváltozások enyhe – közepes mértékű

érték el, melyek a fertőzést követően 3 hónap alatt teljesen meggyógyultak.

7. Elsőként állapítottuk meg azt is, hogy a toxikus *P. multocida* által termelt toxin (PMT) okozta súlyos fokú orrkagyló sorvadás – az eddigi feltételezésekkel ellentétesen – szintén képes teljes regenerálódásra, ami felveti a torzító orrgyulladás definíciójának, igazgatási és gazdaságossági szempontjainak újragondolását.
8. Elsőként végeztük el a torzító orrgyulladás kísérletes előidézésére rendelkezésre álló fertőzési modellek vakcina hatékonyság mérésére való alkalmasságának összehasonlító vizsgálatát. Eredményeink arra utalnak, hogy a torzító orrgyulladás elleni kombinált vakcinák összetevői az egyes modellekben különböző módon viselkednek. Elsőként jutottunk arra a következtetésre, hogy az oltóanyag komponensek legprecízebb vizsgálatára az alkotóelemenkénti specifikus vizsgálatok (*B. bronchiseptica*, illetve ecetsav – *P. multocida* fertőzések modellek) külön-külön elvégzése a legmegfelelőbb. Ugyanakkor a *P. multocida* – *B. bronchiseptica* fertőzési modellnek mindenképpen szerepe lehet a torzító orrgyulladás elleni kombinált vakcinák védőképességének gyakorlati jellegű kipróbálásában, mivel ez modellezi legpontosabban a természetes körülmények között kialakuló fertőzést, és ennek megfelelően leginkább az oltóanyag engedélyezés végső fázisában végzett vizsgálatokhoz javasolható.
9. Kimutattuk, hogy az adjuváns típusa és a vakcina antigén összetétele nagymértékben befolyásolja a torzító orrgyulladás elleni vakcinára adott szerológiai áthangolódás mértékét, amely az újabb típusú adjuvánssok és/vagy tisztított és inaktivált PMT hozzáadásával jelentős mértékben növelhető.
10. Ugyanakkor azt is elsőként állapítottuk meg, hogy a szerológiai profil és a betegség elleni védettség között nincs feltétlen összefüggés. Ennek egyik érdekes megnyilvánulása az a megfigyelés, miszerint a vakcina *P. multocida* komponense ugyan negatív hatással van a PMT specifikus ellenanyag titer alakulására, *B. bronchiseptica* – *P. multocida* kombinált fertőzés előfordulása esetén tökéletesebb védelmet kapunk, ha a vakcina a PMT mellett egész sejt *P. multocida* alkotó elemet is tartalmaz. Ez arra utal, hogy a *P. multocida* teljes sejt antigéneknek is szerepe lehet a torzító orrgyulladás elleni hatékony immunitás kialakításában.

5. Saját közlemények

5.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:

1. Ackermann M.R., Register K.B., Gentry-Weeks C., Gwaltney S.M., Magyar T.
A porcine model for the evaluation of virulence of *Bordetella bronchiseptica*
JOURNAL OF COMPARATIVE PATHOLOGY, **116**:(1) pp. 55-61. (1997)
2. Magyar T., Glávits R., Pullinger G.D., Lax A.J.
The pathological effect of the Bordetella dermonecrotic toxin in mice
ACTA VETERINARIA HUNGARICA, **48**:(4) pp. 397-406. (2000)
3. Brockmeier S.L., Register K.B., Magyar T., Lax A.J., Pullinger G.D., Kunkle R.A.
Role of the dermonecrotic toxin of *Bordetella bronchiseptica* in the
pathogenesis of respiratory disease in swine
INFECTION AND IMMUNITY, **70**:(2) pp. 481-490. (2002)
4. Magyar T., King V.L., Kovács F.
Evaluation of vaccines for atrophic rhinitis - A comparison of three challenge
models
VACCINE, **20**:(13-14) pp. 1797-1802. (2002)
5. Magyar T., Kovács F., Donkó T., Bíró H., Romvári R., Kovács M., Repa I.
Turbinate atrophy evaluation in pigs by computed tomography
ACTA VETERINARIA HUNGARICA, **51**:(4) pp. 485-491. (2003)
6. Donkó T., Kovács M., Magyar T.
Association of growth performance with atrophic rhinitis and pneumonia
detected at slaughter in a conventional pig herd in Hungary
ACTA VETERINARIA HUNGARICA, **53**:(3) pp. 287-298. (2005)
7. Magyar T., Donkó T., Kovács F.
Atrophic rhinitis vaccine composition triggers different serological profiles that
do not correlate with protection
ACTA VETERINARIA HUNGARICA, **56**:(1) pp. 27-40. (2008)
8. Magyar T., Donkó T., Repa I., Kovács M.
Regeneration of toxigenic *Pasteurella multocida* induced severe turbinate
atrophy in pigs detected by computed tomography
BMC VETERINARY RESEARCH, **9**:(222) pp. 1-7. (2013)
9. Magyar T., Lax A.J.
Atrophic rhinitis
In: Brogden KA, Guthmiller JM (szerk.),
Polymicrobial diseases,
Washington: ASM International, 2002. pp. 169-197

5.2. Külföldi folyóiratban megjelent közlemények az előző fokozat megszerzése óta:

1. Rimler R.B., Register K.B., Magyar T., Ackermann M.R.
Influence of chondroitinase on indirect hemagglutination titers and phagocytosis of *Pasteurella multocida* serogroups A, D and F
VETERINARY MICROBIOLOGY, 47:(3-4) pp. 287-294. (1995)
2. Register K.B., Magyar T.
Optimized ribotyping protocol applied to Hungarian *Bordetella bronchiseptica* isolates: identification of two novel ribotypes
VETERINARY MICROBIOLOGY, 69:(4) pp. 277-285. (1999)
3. Kovács F., Magyar T., Rinehart C., Elbers K., Schlesinger K., Ohnesorge W.C.
The live attenuated bovine viral diarrhea virus components of a multi-valent vaccine confer protection against fetal infection
VETERINARY MICROBIOLOGY, 96:(2) pp. 117-131. (2003)
4. Genzow M., Kovács F., Molnár T., Magyar T.
Concurrent vaccination of piglets with Ingelvac (R) PRRS MLV and with Ingelvac (R) M. hyo
TIERARZTLICHE UMSCHAU, 61:(12) pp. 649-652. (2006)
5. Magyar T., Glávits R.
Clinical comparison of tissue tolerance of meloxicam 20mg injectable and flunixin injectable in pigs
THE PIG JOURNAL, 59: pp. 112-124. (2007)
6. Pósa R., Kovács M., Donkó T., Szabó-Fodor J., Mondok J., Bogner P., Repa I., Magyar T.
Effect of *Mycoplasma hyopneumoniae* and fumonisin B1 toxin on the lung in pigs
ITALIAN JOURNAL OF ANIMAL SCIENCE, 8:(3) pp. 172-174. (2009)
7. Máder K., Terhes G., Hajdú E., Urbán E., Sóki J., Magyar T., Márialigeti K., Katona M., Nagy E., Túri S.
Outbreak of septicaemic cases caused by *Acinetobacter ursingii* in a neonatal intensive care unit
INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICAL MICROBIOLOGY, 300: pp. 338-340. (2010)
8. Sellyei B., Bányai K., Magyar T.
Characterization of the *ptfA* gene of avian *Pasteurella multocida* strains by allele specific polymerase chain reaction
JOURNAL OF VETERINARY DIAGNOSTIC INVESTIGATION, 22:(4) pp. 607-610. (2010)

9. Sellyei B., Wehmann E., Makrai L., Magyar T.
 Characterisation of *Pasteurella dagmatis*-like isolates recovered from the feline oral cavity
VETERINARY MICROBIOLOGY, 145:(3-4) pp. 279-285. (2010)

10. Pósa R., Donkó T., Bogner P., Kovács M., Repa I., Magyar T.
 Interaction of *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, and fumonisin B1 in the porcine respiratory tract as studied by computed tomography
CANADIAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH, 75:(3) pp. 176-182. (2011)

11. Sellyei B., Wehmann E., Makrai L., Magyar T.
 Evaluation of the Biolog system for the identification of certain closely related *Pasteurella* species
DIAGNOSTIC MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASE, 71: pp. 6-11. (2011)

12. Gyuranecz M., Dénes B., Hornok S., Kovács P., Horváth G., Jurkovich V., Varga T., Hajtós I., Szabó R., Magyar T., Vass N., Hofmann-Lehmann R., Erdélyi K., Bhide M., Dán Á.
 Prevalence of *Coxiella burnetii* in Hungary: Screening of dairy cows, sheep, commercial milk samples, and ticks
VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES, 12:(8) pp. 650-653. (2012)

13. Gyuranecz M., Reiczigel J., Krisztalovics K., Monse L., Kükedi Szabóné G., Szilágyi A., Szépe B., Makrai L., Magyar T., Bhide M., Erdélyi K.
 Factors influencing emergence of tularemia, Hungary, 1984–2010
EMERGING INFECTIOUS DISEASES, 18:(8) pp. 1379-1381. (2012)

14. Sellyei B., Wehmann E., Magyar T.
 Sequencing-independent method for the differentiation of the main phylogenetic lineages of *Pasteurella multocida*
JOURNAL OF VETERINARY DIAGNOSTIC INVESTIGATION, 24:(4) pp. 735-738. (2012)

15. Gyuranecz M., Kreizinger Zs., Horváth G., Rónai Zs., Dán Á., Nagy B., Szeredi L., Makrai L., Jánosi Sz., Hajtós I., Magyar T., Bhide M., Erdélyi K., Dénes B.
 Natural IS711 insertion caused Omp31 gene suppression in *Brucella ovis*
JOURNAL OF VETERINARY DIAGNOSTIC INVESTIGATION, 25:(2) pp. 234-238. (2013)

16. Kreizinger Zs., Hornok S., Dán Á., Hresko S., Makrai L., Magyar T., Bhide M., Erdélyi K., Hofmann-Lehmann R., Gyuranecz M.
 Prevalence of *Francisella tularensis* and Francisella-like endosymbionts in the tick population of Hungary and the genetic variability of Francisella-like agents
VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES, 13: pp. 160-163. (2013)

17. Kreizinger Zs., Makrai L., Helyes G., Magyar T., Erdélyi K., Gyuranecz M.
Antimicrobial susceptibility of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* isolates from Hungary, Central Europe
JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, 68:(2) pp. 370-373. (2013)
18. Pósa R., Magyar T., Stoev S.D., Glávits R., Donkó T., Repa I., Kovács M.
Use of computed tomography and histopathologic review for lung lesions produced by the interaction between *Mycoplasma hyopneumoniae* and fumonisin mycotoxins in pigs
VETERINARY PATHOLOGY, 50:(6) pp. 971-979. (2013)
19. Varga Zs., Volokhov D.V., Stipkovits L., Thuma Á., Sellyei B., Magyar T.
Characterisation of *Pasteurella multocida* strains isolated from geese
VETERINARY MICROBIOLOGY, 163:(1-2) pp. 149-156. (2013)

5.3. Hazai kiadású, angol nyelven megjelent közlemények az előző fokozat megszerzése óta:

1. Semjén G., Magyar T., Laczay P.
Therapeutic efficacy of doxycycline against experimental *Pasteurella multocida* infection in broiler chickens
ACTA VETERINARIA HUNGARICA, 46:(1) pp. 85-93. (1998)
2. Donkó T., Kovács M., Magyar T.
The effect of atrophic rhinitis (AR) on the weight-gain of swine
AGRICULTURAE CONSPECTUS SCIENTIFICUS, 68:(3) pp. 161-164. (2003)
3. Donkó T., Molnár M., Csató L., Kovács M., Magyar T.
Effect of atrophic rhinitis on the behaviour of piglets (preliminary results)
ACTA AGRARIA KAPOSVÁRIENSIS, 10:(2) pp. 291-295. (2006)
4. Varga Zs., Sellyei B., Magyar T.
Phenotypic and genotypic characterisation of *Pasteurella multocida* strains isolated from pigs in Hungary
ACTA VETERINARIA HUNGARICA, 55:(4) pp. 425-434. (2007)
5. Sellyei B., Varga Z., Ivanics E., Magyar T.
Characterisation and comparison of avian *Pasteurella multocida* strains by conventional and ERIC-PCR assays
ACTA VETERINARIA HUNGARICA, 56:(4) pp. 429-440. (2008)
6. Sellyei B., Varga Zs., Szentesi-Samu K., Kaszanyitzky É., Magyar T.
Antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from swine and poultry
ACTA VETERINARIA HUNGARICA, 57:(3) pp. 357-367. (2009)

7. Khayer B., Rónai Zs., Wehmann E., Magyar T.
Detection of urease-negative *Bordetella bronchiseptica* from the field
ACTA VETERINARIA HUNGARICA, 39:(3) pp. 289-293. (2011)
8. Pósa R., Kovács M., Donkó T., Repa I., Magyar T.
Non invasive (CT) investigation of the lung in *Bordetella bronchiseptica* infected pigs
AGRICULTURAE CONSPECTUS SCIENTIFICUS, 76:(4) pp. 357-359. (2011)
9. Bálint Á., Kiss I., Bányai K., Biksi I., Szentpáli-Gavallér K., Magyar T., Jankovics I., Rózsa M., Szalai B., Takács M., Tóth Á.Gy., Dán Á.
Emergence and characterisation of pandemic H1N1 influenza viruses in Hungarian swine herds
ACTA VETERINARIA HUNGARICA, 61: pp. 125-134. (2013)
10. Sellyei B., Ivanics É., Magyar T.
Characterisation of avian *Pasteurella multocida* strains with PCR-RFLP analysis of the ompH gene
ACTA VETERINARIA HUNGARICA, 61:(1) pp. 1-8. (2013)

5.4. Magyar nyelvű közlemények az előző fokozat megszerzése óta:

1. Kiss G., Fábíán K., Radványi Sz., Magyar T., Papp L., Magdus M.
A Staphylococcus intermedius előfordulása kutyákban
MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA, 49:(5) pp. 299-302. (1994)
2. Magyar T.
A Bordetella bronchiseptica biológiájának néhány érdekes kérdése
MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA, 121: pp. 267-274. (1999)
3. Donkó T., Kovács M., Magyar T.
A sertés torzító orrgyulladásának hatása a súlygyarapodásra. 1. Megfigyelések a betegséggel érintett állományokban
MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA, 127:(6) pp. 330-338. (2005)
4. Donkó T., Kovács M., Magyar T.
A sertés torzító orrgyulladásának hatása a súlygyarapodásra. 2. Kísérleti körülmények között végzett megfigyelések
MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA, 127: pp. 654-660. (2005)
5. Mester K., Magyar T.
Torzító orrgyulladás - lehetünk-e mentesek?
MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA, 129: pp. 231-238. (2007)

6. Donkó T., Kovács M., Magyar T.
A torzító orrgyulladás és a tüdőgyulladás súlygyarapodásra gyakorolt hatásának vizsgálata egy hazai sertésállományban
ANIMAL WELFARE - ETOLÓGIA ÉS TARTÁSTECHNOLÓGIA, 4:(2) pp. 598-605. (2008)
7. Sellyei B., Varga Zs., Samu P-né, Magyar T.
Nyúlból izolált *Pasteurella multocida* törzsek jellemzése
MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA, 130: pp. 396-403. (2008)
8. Magyar T., Vörös B., Wehmann E.
Macsák *Bordetella bronchiseptica* okozta felső légúti megbetegedése.
Összefoglaló ismertetés
MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA, 131:(8) pp. 464-469. (2009)
9. Gyuranecz M., Hauser Zs., Dénes B., Szeredi L., Rónai Zs., Bozi R., Makrai L., Magyar T., Jánosi Sz.
A kutyák *Brucella canis* okozta megbetegedése Magyarországon
MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA, 133:(8) pp. 471-479. (2011)
10. Khayer B., Wehmann E., Demeter Z., Rónai Zs., Jánosi Sz., Rusvai M., Magyar T.
Kutya eredetű *Bordetella bronchiseptica* törzsek molekuláris vizsgálata
MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA, 133:(10) pp. 594-600. (2011)
11. Szeredi L., Jánosi Sz., Magyar T., Sellyei B., Rónai Zs., Barta E.
Pasteurella aerogenes okozta vetélés két esete sertésben: patológiai, immunhisztokémiai, bakteriológiai és molekuláris biológiai vizsgálatok
MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA, 133:(4) pp. 214-219. (2011)

5.5. Konferenciaközlemények az előző fokozat megszerzése óta

1. Semjén G., Magyar T., Laczay P.
Efficacy of doxycycline in the treatment of experimentally induced fowl cholera in broiler chickens
Proc. 6th International Congress of European Association for Vet. Pharmacol. Toxicol.,
Edinburgh, pp. 260-261. (1994)
2. Ackermann M., Register K., Gentry-Weeks C., Gwaltney S., Magyar T.
Virulence of two strains of *Bordetella bronchiseptica* in colostrum-deprived, cesarian-derived pigs
In: Monetti PG, Vignola G (szerk.)
14th IPVS Congress Bologna.
Konferencia helye, ideje: Bologna, Olaszország, 1996.07.07-1996.06.11.
Bologna: p. 252.

3. Kovács F., Magyar T.
Evaluation of Ingelvac AR4 vaccine under field condition
In: Monetti PG, Vignola G (szerk.)
14th IPVS Congress Bologna.
Konferencia helye, ideje: Bologna, Olaszország, 1996.07.07-1996.06.11.
Bologna: p. 254.
4. Magyar T., Kovács F.
Efficacy of a vaccine against combined infection with *Bordetella bronchiseptica* and *Pasteurella multocida* in newborn piglets
In: Monetti PG, Vignola G (szerk.)
14th IPVS Congress Bologna.
Konferencia helye, ideje: Bologna, Olaszország, 1996.07.07-1996.06.11.
Bologna: p. 253.
5. Magyar T., Kovács F., Vestergaard-Nielsen K.
Vaccine efficacy comparison against combined infection with *Bordetella bronchiseptica* and *Pasteurella multocida* in newborn piglets
In: Cargill C, McOrist S (szerk.)
16th Int Pig Vet Soc Congress.
Konferencia helye, ideje: Melbourne, Ausztrália, 2000.09.17-2000.09.20.
Melbourne: p. 479.
6. Labarque G., Magyar T., Kovács F., Van Reeth K., Nauwynck H., Pensaert M.
Efficacy testing of a modified live PRRSV vaccine using the clinical synergy between PRRS virus and bacterial lipopolysaccharides
In: Harris DLH (szerk.)
International Pig Veterinary Society Congress 17th Proceedings.
Konferencia helye, ideje: Ames, Amerikai Egyesült Államok, 2002.06.02-2002.06.05.
Iowa State University, p. 430.
7. Magyar T., Kovács F.
Vaccination against *Bordetella dermonecrotic* toxin and *Pasteurella multocida* toxin protects pigs from turbinate atrophy
In: Harris DLH (szerk.)
International Pig Veterinary Society Congress 17th Proceedings.
Konferencia helye, ideje: Ames, Amerikai Egyesült Államok, 2002.06.02-2002.06.05.
Iowa State University, p. 319.
8. Magyar T., Kovács F., Donkó T., Bíró H., Kovács M., Repa I.
Computed tomography - A powerful tool to track turbinate atrophy in pigs
In: Blaha Thomas, Pahlitzsch Christoph (szerk.)
Proceedings of the 18th International Pig Veterinary Society Congress.
Konferencia helye, ideje: Hamburg, Németország, 2004.06.27-2004.07.01.

Hamburg: IPVS Veranstaltungen GmbH, p. 198.

9. Magyar T., Kovács F., Pesch S., Molnár T.
Development of a sow challenge model with European PRRSV isolates
In: Nielsen JP, Jorsal SE (szerk.)
International Pig Veterinary Society Congress 19th Proceedings.
Konferencia helye, ideje: Copenhagen, Dánia, 2006.07.16-2006.07.19.
10. Pósa R., Donkó T., Bogner P., Kovács M., Repa I., Magyar T.
Synergy between *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida* and fumonisin B1 toxin in the porcine respiratory tract
In: Proceedings of 20th International Pig Veterinary Society Congress (IPVSC).
Konferencia helye, ideje: Durban, Dél-Afrika, 2008.06.22-2008.06.25.
p. 195.
11. Pósa R., Kovács M., Donkó T., Szabó-Fodor J., Mondok J., Bogner P., Repa I., Magyar T.
Interaction between *Mycoplasma hyopneumoniae* and fumonisin B1 toxin in the porcine respiratory tract
In: D'Allaire S, Friendship R (szerk.)
Proceedings 21th International Pig Veterinary Society Congress (IPVSC).
Konferencia helye, ideje: Vancouver, Kanada, 2010.06.18-2010.06.21.
p. 654.

Könyvfejezet az előző fokozat megszerzése óta:

1. Magyar T., Lax A.
Pasteurella multocida
In: Motarjemi Y, Moy G, Todd E (szerk.)
Encyclopedia of food safety
Amsterdam; Boston; London: Elsevier, 2014. pp. 476-479.
(ISBN:9780123786128)

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani azoknak, akik elindítottak a kutatói pályán: **Mészáros János** akadémikusnak, aki felvett az intézet munkatársai közé, és sokat segített, ha nehézségeim támadtak, **Semjén Gábor** professzornak, aki bevezetett a kutatómunka rejtelseibe, **Réthy Lajos** professzornak, akit szintén tanítómesteremnek tekintek, és dr. **Lomniczi Bélának**, aki gyakran látott el baráti jó tanácsaival miközben példát is mutatott nekem.

A pályám során és az értekezés közben kapott számtalan jó tanácsért **Nagy Béla** akadémikusnak tartozom köszönettel. A kórbonctani és kórszövettani vizsgálatok elvégzésében nyújtott munkájáért **dr. Molnár Tamást** és **dr. Glávits Róbertet** illeti köszönet. Hálás vagyok **dr. Kovács Ferencnek** a sokévi közös munkáért, melynek során érdekesebbnél érdekesebb kísérleteket valósítottunk meg.

Köszönettel tartozom munkacsoportom mindenkori munkatársainak, akikkel együtt dolgozhattam. Közülük is kiemelném dr. **Wehmann Enikőt**, aki támaszom volt a fiatal kollégákkal való foglalkozásban, és nagyon sokat segített az értekezés szerkesztésében. **Hegedűs Éva** immáron húsz éve segíti munkámat, lelkiismeretes közreműködése nagyban hozzájárult a kísérletes kutatások eredményes megvalósításához, és aki **Schihlgruberné Oryszcsák Katalinnal** együtt a mintafeldolgozás és laboratóriumi tesztek megszámlálhatatlan mennyiségét végezte el.

Hálás vagyok a Kaposvári Egyetemmel hosszú ideje folyó együttműködés lehetőségéért **Kovács Melinda** akadémikusnak, aki társául fogadott több PhD hallgató témavezetésében, **Repa Imre** professzornak, aki lehetővé tette a nagyszámú CT vizsgálat elvégzését az általa vezetett Egészségügyi Centrumban, valamint a Centrum összes munkatársának, akik közül feltétlenül meg kell említenem dr. **Donkó Tamás**, **Szabó Gergő**, **Takács István**, dr. **Petrási Zsolt** és **Romvári Róbert** professzor nevét. Külön köszönet illeti dr. **Bíró Hunor** c. egyetemi docenst a kísérletes munka során nyújtott fáradhatatlan munkájáért.

Alistair Lax professzornak (King's College, London) köszönöm a több mint húsz éves barátságunkat, melynek során többször is alkalmunk nyílt együtt dolgozni, és aki a közös munkáinkban a nyelvi lektor szerepét is elvállalta.

Köszönet illeti a National Animal Disease Center (Ames, Iowa, USA) munkatársai közül a néhai dr. **Richard Rimlert**, aki több alkalommal befogadott a munkacsoportjába, és ráadásul még barátságával is kitüntetett, valamint **Susan Brockmeiert**, **Karen Registert** és **Mark Ackermannt**, akik nélkül az ottani munkámat nem tudtam volna sikeresen elvégezni.

Köszönöm a gyakorlatban dolgozó kollégáknak és munkatársaiknak a mintagyűjtés és az üzemi kísérletek során végzett mindig áldozatkész munkáját.

Végül, de nem utolsó sorban hálás köszönettel tartozom **szüleimnek**, hogy felneveltek, és lehetővé tették, hogy az állatorvosi pályát választhassam, **családomnak** pedig köszönöm türelmüket és megértő támogatásukat.

dc_834_14

dc_834_14