



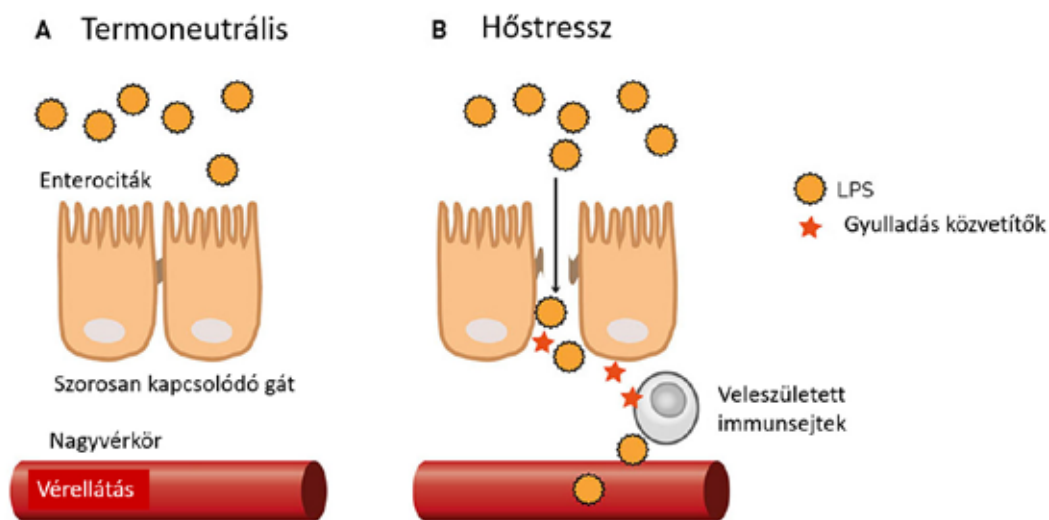
SZIVÁRGÓ BÉL SZINDRÓMA ÉS METABOLIKUS KÖVETKEZMÉNYEI TEJELŐ TEHÉNNÉL I.

Dr. Dégen László¹
Dr. Szendi Róbert²
Dr. Monostori Attila¹
¹ Állattenyésztési
Teljesítményvizsgáló Kft.
² Permex Vet Kft.

Egy tehén életében számos olyan körülmény van, ami korlátozza az állat teljesítményét. Ilyen például a hőstressz, a ketózis, a bendő és a vastagbél acidózis, a csökkent takarmányfelvétel, az állatok mozgatásával (csoportosítás, elválasztás, szállítás) járó pszichológiai stressz. Bár ezek a behatások különböző eredetűek, a közös bennük, hogy a gyulladós biomarkerek termelődése fokozódik és a táplálóanyagok hasznosulása jelentősen megváltozik. Több kutató egybehangzó véleménye alapján a bélből származó lipopoliszacharid (LPS) tehető felelőssé a beállt változásokért – Horst és mtsai 2019. A szivárgó bél okai és metabolikus következményei cikke alapján. A szivárgó bél szindróma úgy definiálható, hogy a bélfal gátfunkciója képtelen megakadályozni, hogy a bél lumenében lévő nem kívánt molekulák bejussanak a szervezetbe. A szivárgó bél szindróma következtében a bélnyálkahártya barrier funkciója károsodik, és a nem kívánt anyagok fokozottan kerülnek a véráramba. A bél belső felületén bélbolyhok találhatóak, amelyek jelentősen megnövelik a felületet, így a táplálóanyagok hatékonyabban szívódnak fel a véráramba. Az emésztő traktus gyakorlatilag egy cső, amely a szájától a

végbélnyílásig tart. Valójában, ami az emésztőrendszer belső lumenében van, az az állat testén kívül marad, mivel a „cső” az emésztőrendszerben lévő anyagokat elválasztja a test többi részétől (1. ábra). Az emésztőrendszer egyik nyilvánvaló feladata az értékes táplálóanyagok megemésztése és felszívása. De van egy további és kritikus feladata is, hogy gátként működjön, hogy megakadályozza a paraziták, kórokozók, enzimek, savak és toxinok (amelyek normálisan mindenütt jelen vannak a traktusban) bejutását a test többi részébe (Baumgard, 2013).





<https://www.allaboutfeed.net/animal-feed/feed-additives/from-leaky-gut-to-healthy-gut-in-cows-under-heat-stress/>

1. ábra: A szivárgó bél szindróma

Hőstressz

Hőstressz (HS) alatt a véráramlás a zsigerekből a perifériás keringésre tevődik át, ezáltal növelve a hőleadást, ami a bél hipoxiájához, csökkent oxigénellátásához vezet (Hall és mtsai., 1999). Az enterociták különösen érzékenyek a hipoxiára és a hiányos táplálóanyag-ellátásra (Rollwagen és mtsai., 2006), ez ATP kimerülést és fokozott oxidatív és nitrozatív stresszt eredményez (Hall és mtsai., 2001). Ez hozzájárul a szoros sejtzáró struktúra (bél nyálkahártya felületén lévő egyrétegű hengerhám) diszfunkciójához és a nagymértékű morfológiai változásához, amely végső soron csökkenti az intestinalis barrier funkciót (Lambert és mtsai., 2002; Pearce és mtsai., 2013), ami a lumen tartalom fokozott átjutását eredményezi a portális és a szisztémás vérbe (Hall és mtsai.; Pearce és mtsai., 2013). Az endotoxin, más néven LPS, a Gram-negatív baktériumok külső membránjába ágyazott glikolipid, ami bőséges lumen tartalommal rendelkezik, erős immunstimulátor (Berczi és mtsai., 1966). Az immunrendszer aktivációja akkor következik be, amikor az LPS kötő fehérje (LBP) kezdetben megköti az LPS-t.



beszűrődéséhez (Cecilani és mtsai., 2012). Endotoxinok véráramba történő beszivárgását hőstressz alatt először Graber és mtsai., (1971) figyelték meg, ami gyakori hőgutában szenvedő betegeknél (Leon, 2007), és úgy gondolták, hogy központi szerepet játszik a hőguta patofiziológiájában. Ugyanis a túlélés nő, ha a bélbaktérium terhelés csökken, vagy ha a plazma LPS-t semlegesítik (Byrum és mtsai., 1979, Gathiram és mtsai., 1987).

Figyelemre méltó, hogy a hőgutában vagy súlyos endotoxémiában szenvedő állatok sok fiziológiai és metabolikus hasonlóságot mutatnak a hőstresszel, például nő a véráramban keringő inzulin mennyisége (Lim és mtsai., 2007). Az intramammális LPS infúzió növelte a keringő inzulin mennyiségét tejelő tehenekben (Waldron és mtsai., 2006). Amikor intravénásan LPS-t juttattak növekedésben lévő borjakba és sertésekbe, akkor az inzulin mennyisége a keringésben több, mint 10-szeresére nőtt (Rhoads és mtsai., 2009; Kvidera és mtsai., 2016, 2017). Érdekes módon a megnövekedett inzulinszint a fokozott gyulladás előtt jelenik meg (Bhat és mtsai., 2014). Az LPS serkenti az inzulinszekréciót, akár közvetlenül, akár a GLP-1-en (glukagon like peptide) keresztül (Kahles és mtsai., 2014). Annak lehetősége, hogy az LPS növeli az inzulinszekréciót magyarázatul szolgálhat a hiperinzulinémiára, amelyről több hőstressz modellben beszámoltak (Baumgard és Rhoads, 2013). Az inzulin növekedése mind hőstresszben, mind immunaktiváció során energetikailag nehezen magyarázható, mivel a takarmányfelvétel minden esetben nagy mértékben csökkent.

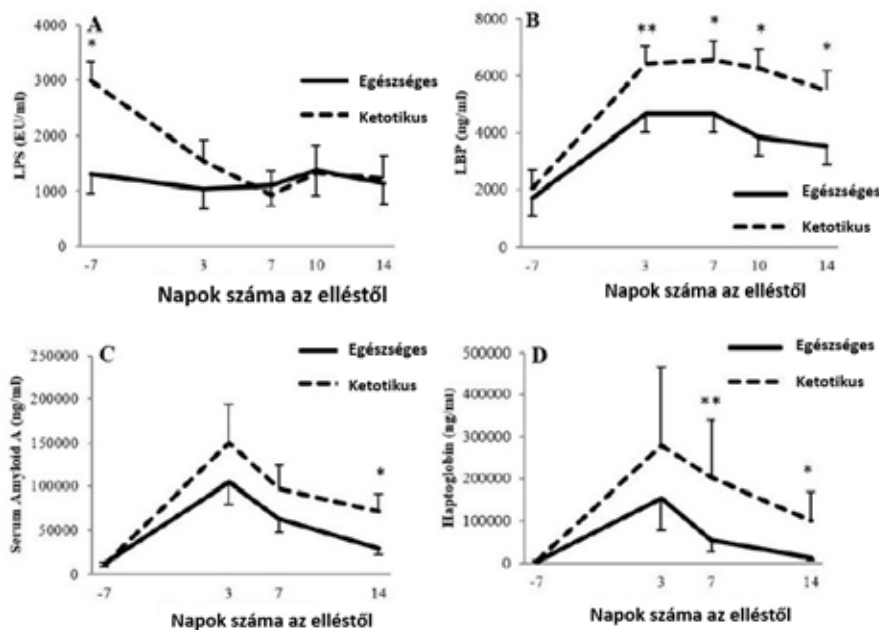


Ketózis és a tranzíciós időszak

Az általános gyulladás és az azt kiváltó LPS befolyásolhatja a táplálóanyagok felhasználásának megoszlását. Több vizsgálatban az ellést követően a gyulladással kapcsolatos markerek megnövekedett mennyiségéről számoltak be (Ametaj és mtsai., 2005; Bionaz és mtsai., 2007; Bertoni és mtsai., 2008; Humblet és mtsai., 2006). Az ellést követő gyulladással állapott megzavarja a táplálóanyagok felhasználásának megoszlását, és rontja a szaporodásbiológiát (Bertoni és mtsai., 2008). Horst és mtsai. (2019) adatai azt mutatják, hogy a csak ketózással diagnosztizált tehenek gyulladással kapcsolatos markerei megnövekedtek egyéb rendellenességek nélkül (azaz a gyulladást nyilvánvalóan nem főgyulladás vagy metritis okozta). Az egészséges kontrollhoz képest a ketotikus teheneknél megnövekedett a véráramban az LPS szintje az ellés előtt és ellés után az akut fázisú fehérjék, például az LBP, a szérumban az amyloid A, valamint a heptaglobin szintje is emelkedett (2. ábra A, B, C, D; Abuajamieh és mtsai. 2016.). Azonban még a látszólag egészséges teheneknél is található bizonyos fokú gyulladás az ellés után (Humblet és mtsai. 2006). Úgy látszik, hogy a gyulladással válasz nagysága és tartóssága előre jelzi a tranzíciós tehenek várható teljesítményét (Bertoni és mtsai., 2008; Bradford és mtsai., 2015; Trevisi és Minuti, 2018). Az endotoxin sok helyről származhat a tranzíciós teheneknél, ennek eredete lehet méh (metritis) vagy mirigy (mastitis) (Mani és mtsai., 2012). Horst és mtsai., (2019) úgy gondolják, hogy a bél túlzott permeabilitása is felelős lehet a tejelő tehenek ellés körüli gyulladásaért, mivel ez idő

alatt nagyon sok jellegzetes probléma (bendőacidózis, csökkent takarmányfelvétel, pszichikai stressz) veszélyezteti a bél működését.

Enyhe gyulladás figyelhető meg még azoknál a teheneknél is, amelyek látszólag sikeresen jutottak túl a tranzíciós időszakon, ami arra utal, hogy bizonyos szintű gyulladás fontos szerepet játszik a tehenek egészségében. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy az endogén gyulladás blokkolása (nem szteroid gyulladáscsökkentő szerekkel NSAID) növelheti a negatív egészségügyi következmények (pl. láz, holtellés, magzatburok-visszamaradás, metritis) előfordulását, és ronthatja a szaporodásbiológiát (Schwartz és mtsai., 2009; Newby és mtsai., 2013, 2017). Megfigyelték az NSAID-ok jótékony hatását az állatok tejtermelésére (Carpenter és mtsai., 2016), de vannak ellentmondások (Priest és mtsai., 2013; Meier és mtsai., 2014), beleértve azt is, hogy az NSAID-ok jobban működnek bizonyos ellési számú teheneknél (Farney és mtsai., 2013), és zavarják a rostok emészthetőségét (Carpenter és mtsai., 2016), és rontják a takarmányfelvételt (Carpenter és mtsai., 2017). Bár az NSAID-ok hatékony megelőző stratégiát jelenthetnek az ellés előtti időszakban, további kutatásokra van szükség annak meghatározásához, hogy a beadás időpontját, a leghatékonyabb NSAID típusát és dózisát meghatározzuk az egészségi állapot javítása szempontjából (Horst és mtsai., 2019).



Horst és mtsai 2019

2. ábra: A gyulladással kapcsolatos markerei egészséges és ketotikus tranzíciós tehenekben



Bendő- és vastagbél acidózis

A tranzíciós tehének takarmányozása az ellést követően a nagy tömegtakarmányhányad-tartalmú takarmányozásról a nagy abrakhányadúra változik. Ez bendőacidózist okozhat, mivel a fermentálható szénhidrát-tartalom és szárazanyag-tartalom felvétel növekedése növeli az illózsírsav termelést és a tejsav felhalmozódását (Nocek, 1997; Enemark, 2008). A bendőacidózisnak közvetlen és járulékos következményei lehetnek, amelyek a tejtermeléssel kapcsolatosak (csökkent szárazanyag-felvétel, tejtermelés-csökkenés, tejsírtartalom-csökkenés), valamint olyanok, amelyek állategészségügyi problémát okoznak; például laminitisz, májtályog, amelyek potenciálisan elhulláshoz vezethetnek (Nocek, 1997; Kleen, 2003). A bendőacidózis és az azzal kapcsolatos társult állategészségügyi problémák közötti mechanizmusok nem teljesen egyértelműek. A legújabb kutatási eredmények alapján az emésztőrendszer hámkárosodással és az ebből eredő LPS transzlokációval összefüggő gyulladások legalább részben felelősek a bendőacidózissal kapcsolatos termelés kiesésért (Gozho és mtsai., 2005; Khafipour és mtsai., 2009). Bár sokan feltételezik, hogy az LPS transzlokációja közvetlenül a bendőhamban történik (Guo és mtsai., 2017; Minuti és mtsai., 2014), mások szerint az LPS transzlokáció az utóbélben a perifériás gyulladás lehetséges forrása (Li és mtsai., 2012). A szubakut bendőacidózis, a SARA kapcsolatba hozható a szisztémás gyulladással (Krause and Oetzel, 2006) és a bendő és vastagbél dysbióissal, (Tun és mtsai., 2020), ami érinti a lumenális, epimurális és mukóza szinteket (Plaizer és mtsai. 2021). Az ilyen dysbiosis megváltoztatja a bélflóra összetételét, és csökkenti a bendő és a vastagbél mikrobiota funkcionalitását azáltal, hogy elősegíti az opportunisták baktériumok szaporodását. (Az opportunisták patogén olyan alkalomszerű kórokozó, amely kizárólag meghatározott környezeti körülmények között válik kórokozóvá, de normál körülmények között nem okoz betegséget.) Ennek eredményeként az endotoxinok, például a Gram-negatív baktériumok LPS-e, (Li és mtsai., 2012.; Khafipour és mtsai. 2016) és talán a lipoteichoészav LTA a Gram-pozitív baktériumokból (Weber és mtsai., 2003) szabadulnak ki a bendő- és a bél tartalomba. Ez a LPS felszabadulás növeli a lumenális endotoxin koncentrációt és közrejátszik az epitel sejtek károsodásában (Chin és mtsai., 2006), különösen a bendőpapillákban (Steele és mtsai., 2009). A súlyossága és gyakorisága határozza

meg az epitel sejtek károsodását és az immunsejtek (neutrofilok és monociták) infiltrációját a bendő és a bél szöveteibe (Plaizer és mtsai., 2012; Abbas és mtsai., 2016; Khiaosa és Zebelini, 2018).



Érdekes, hogy amikor a bendőacidózist lucerna pellettel vagy nagy abrak tartalmú adaggal indukálták, akkor fokozott perifériás gyulladást csak a nagy abrak tartalmú csoportban figyeltek meg, függetlenül attól, hogy a bendő acidotikus állapota hasonló volt-e a két kezelés között (Khafipour és mtsai., 2009). Feltételezték, hogy a nagy abrakhányadú csoportban valószínűleg megnövekedett a keményítőnek az utóbélbe jutása, ami következtében nőtt a fermentáció, amely potenciálisan a vastagbél acidózisához és az LPS transzlokációjához vezethet. Azonban Horst és mtsai. (2019) nem tudtak előidézni termelés-csökkenést és szisztémás gyulladást, amikor közvetlenül az oltógyomorba infundáltak 500 g/nap rezisztens keményítőt (Piantoni és mtsai., 2018) vagy akár 4 kg/nap tisztított kukoricakeményítőt (Abeyta és mtsai.). Mindkét fent említett kísérletben a bélsár pH-jának jelentős csökkenését tapasztalták, így nem valószínű, hogy a vastagbél acidózis önmagában a specifikus oka a korábbi jelentésekben leírt szisztémás gyulladásnak (Li és mtsai., 2012, Khafipour és mtsai., 2009). Horst és mtsai., (2019) egy korábbi közleményükben beszámoltak arról, hogy azoknál a teheneknél, amelyeknél nagyobb mértékben csökkent a bélsár pH-ja az ellés után, csökkent a takarmányfelvételük, kevesebb tejet termeltek, nagyobb volt az akut fázis fehérjeválaszuk, megnövekedett a NEFA és BHB értékük, mint azoknál a teheneknél, amelyeknél a bélsár pH-ja csak kis mértékben csökkent. Sok tisztázandó kérdés van még azzal összefüggésben, hogy a vastagbél acidózis hogyan befolyásolja az immunrendszer működését és a tehének ellés körüli produktivitását.





SZIVÁRGÓ BÉL SZINDRÓMA ÉS METABOLIKUS KÖVETKEZMÉNYEI TEJELŐ TEHÉNNÉL II.

Dr. Dégen László¹
Dr. Szendi Róbert²
Dr. Monostori Attila¹
¹Állattenyésztési
Teljesítményvizsgáló Kft.
²Permex Vet Kft.

Takarmány korlátozás és pszichológiai stressz

A stressz mellé csökkent takarmányfelvétel társul (pl. hőstressz, elválasztás, szállítás, zsúfoltság, valamiben korlátozás, elkülönítés, csoportosítás), ami gyakran előfordul az állattenyésztésben és ez kapcsolatba hozható a gyomor-bélrendszeri hiperpermeabilitási problémával (Chen és mtsai., 2015). Bél-gát integritásának csökkenéséről számoltak be más állatfajoknál is hőstressz esetén (Pearce és mtsai., 2013; Sanz-Fernandez és mtsai., 2014). Hőstressznek kitett sertéseknél a hőstressznek nem kitett állatpáros kísérleteknél, a társaikhoz képest lerövidült a csípőbélbolyhok magassága és a kripta mélysége (Kvidera és mtsai., 2017), valamint a Cr-EDTA bélpermeabilitási marker fokozott megjelenése, ami az ad libitumhoz képest 40%-on takarmányozott teheneknél a bélrendszer egészségének romlását jelzi (Horst és Baumgard, nem publikált).

A legújabb publikációk szerint a kortikotropin felszabadító faktor (CRF) rendszer lehet a stressz által kiváltott szivárgó bél szindróma oka (Wallon és mtsai.,

2008; Vanuytsel és mtsai., 2014). A CRF-ről és a CRF jelátviteli család más tagjairól, beleértve az uricortint (1,2 és 3) és G-protein-pár receptoraikról, a CRF1-ről és CRF2-ről azonosították, mint a bélrendszeri változások fő közvetítői, beleértve a gyulladást és a megváltozott bélrendszert, motilitást és permeabilitást, valamint az elváltozások az ion-, víz-, és nyálkaka szekrécióban és felszívódásban (Rodino-Janeiro és mtsai., 2015). Úgy tűnik, ezeket a változásokat nagyrészt a bél hízósejtjei szabályozzák (Santos és mtsai., 2000). A hízósejtek mind a veleszületett, mind az adaptív immunitás fontos közvetítői, és expresszálják a CRF1 és CRF2 neuropeptid receptorait, ami részben megmagyarázhatja a pszichológiai stressz és bélműködési zavarok közti összefüggést (Smith és mtsai., 2010; Ayyadurai és mtsai., 2017). Ezenkívül a hízósejtek számos gyulladást elősegítő mediátort (IFN gamma és TNF alfa) szintetizálnak, amelyek aktiváláskor szabadulnak fel, főként degranulációval (de Punder és Priumnoom, 2015). A túlzott hízósejtek degranulációja fontos szerepet játszik a különböző



bélgulladásos betegségek patogenezisében (Santos és mtsai., 2000; Smith és mtsai., 2010). A pszichoszociális stressz szerepének jobb megértése a

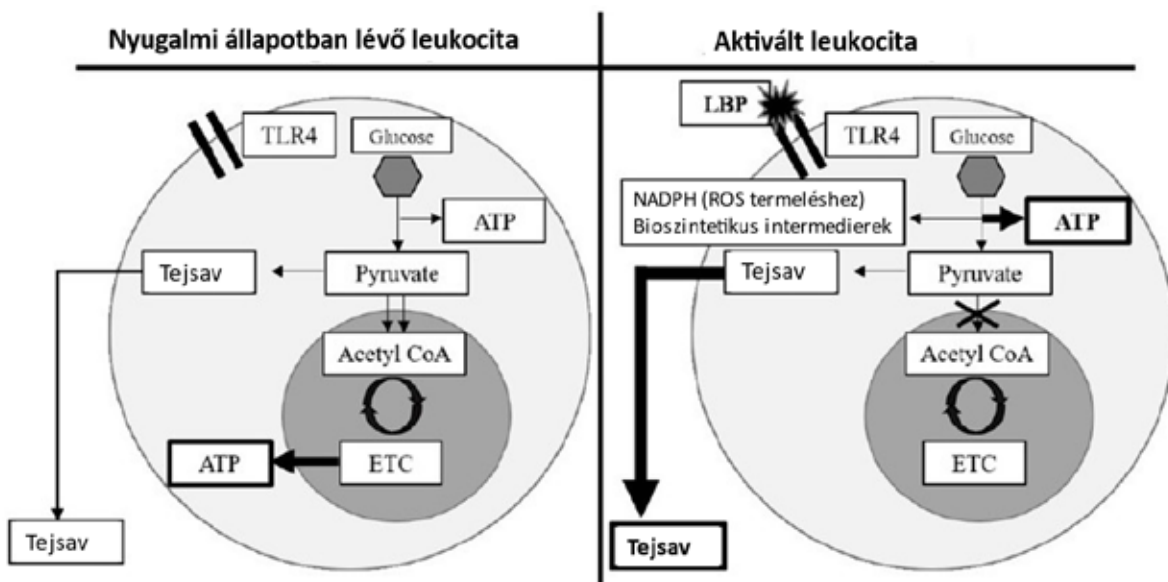
különböző bélrendszeri rendellenességek kiváltásában érdekes lehet több állattenyésztési rendszer számára.

A gyulladás anyagcséréje

Az LSP indukált gyulladásnak energetikai költsége van, ami átcsoportosítja a táplálóanyagokat az anabolikus folyamatoktól, amelyek támogatják a tej- és izomfehérje szintézist, és így romlik a szaporodásbiológia. Aktiváláskor a legtöbb immunsejt obligát glükózhasznosítóvá válik az oxidatív foszforilációról az aerob glikolízisre való metabolikus eltolódás révén (nem az anerob glikolízis felé, amelyet a biokémiai órákon tanítanak), ezt a folyamatot Wartburg-effektusként ismerik (3. ábra).

Ez a metabolikus eltolódás lehetővé teszi a gyors ATP-termelést és a fontos intermedierek szintézisét, amelyek támogatják a proliferációt és a reaktív oxigénfajták termelését (Calder és mtsai., 2007; Palsson-McDermott és O'Neill, 2013). A glükózfelvétel elősegítése érdekében az immunsejtek inzulinérzékenyebbé válnak, és fokozzák a GLUT3 és GLUT4 transzporterek expresszióját (Maratou és mtsai., 2007; O'Boyle és mtsai., 2012), míg a

perifériás szövetek inzulinrezisztenssé válnak (Poggi és mtsai., 2007; Liang és mtsai., 2013). Továbbá az anyagcsere változásokat, beleértve a hiperglikémiát vagy hipoglikémiát (a fertőzés stádiumától és súlyosságától függően), a megnövekedett inzulin- és glukagonszintet, a vázizomzat katabolizmusát és az azt követő nitrogénvesztést (4. ábra; Wannemacher és mtsai., 1980), valamint a hipertrigliceridémia (Filkins, 1978; Wannemacher és mtsai., 1980; Lanza -Jacoby és mtsai., 1998; McGuinness, 2005) jellemzi. Érdekes módon a hipertrigliceridémia ellenére, a keringő BHB gyakran csökken az LPS beadását követően (Waldron és mtsai., 2003; Graugnard és mtsai., 2013; Kvidera és mtsai., 2017). Az LPS által kiváltott BHB csökkenés mechanizmusa nem teljesen tisztázott, de a perifériás szövetek fokozott ketonoxidációjával magyarázható (Zarrain és mtsa., 2014). Ezek a metabolikus változások összességében az aktivált leukociták megfelelő glükóz ellátását szolgálják.



2. ábra: A nyugalmi és az aktivált leukociták metabolikus útja (Horst és mtsai 2019)

Az immunaktiválás energetikai költségei

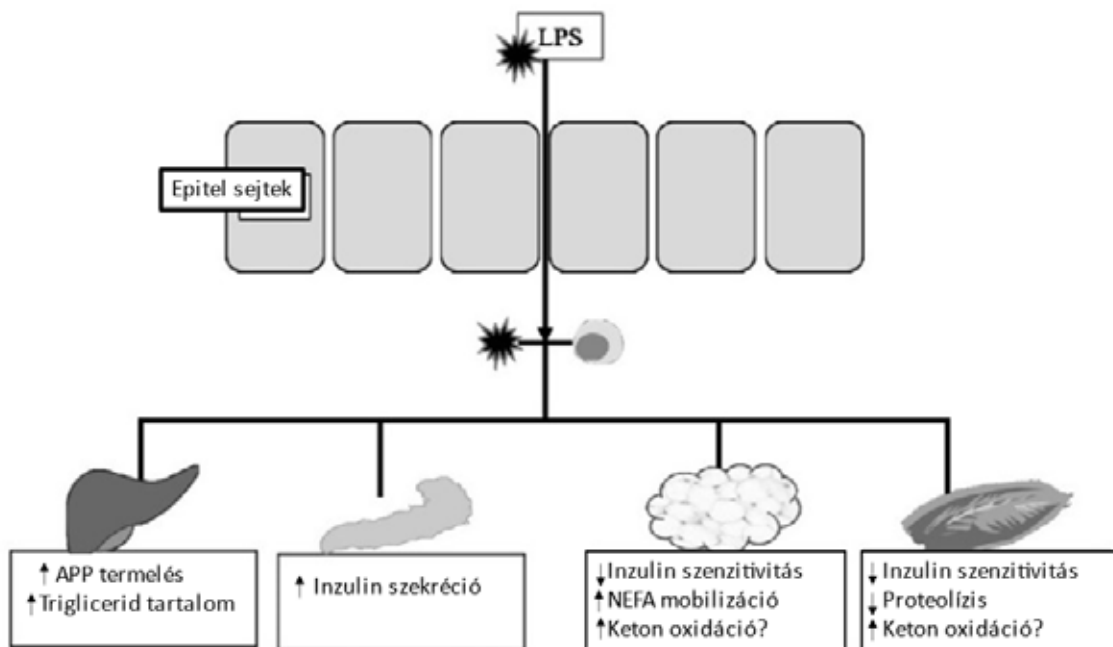
Amikor az immunitás aktiválódik, az jelentős energiafelhasználással jár, de mivel az immunrendszer természeténél fogva mindenütt jelen van, ez megnehezíti az energiaigény számszerűsítését. Horst és mtsai. 2019. egy sor LPS-euglikémiás

megszorítást alkalmazott az aktivált immunrendszer energetikai költségeinek számszerűsítésére. Ezzel a modellel körülbelül 1 kg glükózra becsülték, amit az intenzíven aktivált immunrendszer 12 órán keresztül felhasznál tejlő tehénél. Érdekes módon a



metabolikus testtömegre vetítve az LPS által aktivált immunrendszerrel felhasznált glükóz mennyisége a laktáció közepén, a laktáció kései szakaszában, hízó bikáknál, és sertéseknél rendre 0,64, 1,0, 0,94 és 1,1 g glükóz/ttkg^{0,75} (Kvidere és mtsai., 2016, 2017; Horst és mtsai., 2018, 2019). Horsték (2019) modelljének korlátja, hogy nem tudják figyelembe venni a májnak a keringő glükózkészlethez való hozzájárulását (azaz a glükolízist és a glükoneogenezist). Azonban mind a glükolitikus, mind a glükogenikus állapot mértékéről kimutatták, hogy megnőtt a fertőzés során (Spitzer és mtsai., 1985; Waldron és mtsai., 2003 és Waldron és mtsai. 2006), valamint kimutatták, hogy ezekből a folyamatokból kb. 87 g glükóz jelent meg a keringésben. Megfigyelték a keringő glukagon és kortizol (a máj glükóztermelésének stimulátorai)

megnövekedett szintjét az LPS beadását követően (Horst és mtsai., 2019), ami arra utal, hogy alábecsüljük az immunaktiváció energetikai költségeit. Az immunrendszer aktivizálódása következtében megváltozott glükóz felhasználási sorrendnek következményei lesznek, mivel 1 kg tej szintéziséhez kb. 72 g glukózza van szükség (Kronfeld, 1982).



3. ábra: Az LPS indukálta a perifériás metabolizmus változások (Horst és mtsai 2019)



Az immunrendszer fokozott glükózfelhasználása a fertőzés okozta csökkent takarmányfelvétellel egy időben történik. A megnövekedett táplálóanyag-szükséglet a csökkent táplálóanyag-ellátással együtt nyilván csökkenti az értékes termékek (tej, hús, magzat, gyapjú stb.) szintéziséhez rendelkezésre álló táplálóanyagok mennyiségét. Többen bebizonyították, hogy hőstressz, a bendőacidózis és a pszichológiai stressz növeli az endotoxin és a gyulladás keringő markereit. Horst és mtsai. (2019) úgy gondolják, hogy a keringő LPS a bélből származik (vékony vagy vastag) és immunválaszt indít el. Ez az aktivált szisztémás immunválasz újra fontossági sorrendbe állítja a glükóz felhasználás hierarchiáját, és ennek következtében a tejszintézis kevésbé fontossá válik.

