

Szent István Egyetem
Állatorvos-tudományi Doktori Iskola

**A növekedési hormon gén *AluI* polimorfizmus a,
metabolikus - endokrin változások és a petefészekműködés
ciklikussá válása az ellés utáni időszakban tejhasznú szá-
vasmarhában**

Ph.D. dolgozat tézisei

Dr. Balogh Orsolya

2008

Szent István Egyetem
Állatorvos-tudományi Doktori Iskola

Témavezető:

.....
Prof. Dr. Huszenicza Gyula
Szent István Egyetem Állatorvostudományi Kar
Szülészeti és Szaporodásbiológiai Tanszék és Klinika

Témabizottsági tagok:

.....
† Prof. Dr. Rudas Péter
Szent István Egyetem Állatorvostudományi Kar
Élettani és Biokémiai Tanszék

.....
Prof. Dr. Fésüs László
Állattenyésztési és Takarmányozási Kutatóintézet Herceghalom

Az értekezés a Prof. Huszenicza Gyula elnökletével 2008. október 7-én tartott munkahelyi vita nyomán nyerte el végleges formáját.

Készült 8 példányban. Ez a ____ . sz. példány.

.....
dr. Balogh Orsolya

BEVEZETÉS

Nagyhozamú tejelő tehenekben számos élettani-biokémiai és endokrin folyamat egységessé hangolt rendszere teszi lehetővé a szárazonállást követően a laktáció megindulását. A növekedési hormon (GH) szarvasmarhában a tejtermelés megindulásáért és fenntartásáért elsősorban felelős szomatolaktotróp hormon, és mint a GH - inzulinszerű növekedési faktor-I (IGF-I) tengely tagja döntő szerepet játszik a tejmirigy megnövekedett táplálékanyag-szükségleteihez való homeorhetikus adaptációban. A laktáció első heteiben a GH koncentrációja jelentősen megnövekszik a szárazonállási időszakhoz képest hozzájárulva ezzel a szervezet energiatartalékainak, elsősorban zsír- és fehérjeraktárainak mozgósításához és a májbeli glükoneogenezis fokozódásához. Ennek következményeként a vércukor- és inzulinkoncentráció csökkenése (*hipoglikémia, hipoinzulinémia*), a nem észterifikált zsírsavak (NEFA) és a ketonanyagok (β -hidroxivajsav [BHB], acetecetsav, aceton) felhalmozódása (*hiperketonémia*) figyelhető meg.

A tejtermelés növelésére szelektált tejhasznú szarvasmarha vonalakban nagyobb mértékű endogén GH elválasztás, míg átlagos tejtermelésű állatokban alacsonyabb GH koncentrációk figyelhetők meg (*Løvendahl és mtsai, 1991; Zinn és mtsai, 1994*). Ezt az eredményt azonban más kutatók nem mindig tudták megerősíteni (*Baumgard és mtsai, 2002; Weber és mtsai, 2005*). *Taylor és mtsai (2006)* sem találtak szignifikáns összefüggést az ivarérettség előtti GH,

inzulin, IGF-I és glükózkoncentrációk, valamint a későbbi laktációs tejtermelés között noivarú Holstein-fríz (HF) borjakban.

A szarvasmarha növekedési hormon génjében több helyen is előfordulnak pontmutációk. Ezek közül az *AluI* polimorfizmus esetében a gén 2141. pontján a citozin guaninra változik, amelynek során a hormon aminosavláncának 127. pozíciójában a leucin (L) valinra (V) cserélődik (*Lucy és mtsai, 1991*). Többen is vizsgálták már az *AluI* allélváltozatok tejtermelésre gyakorolt hatását különböző szarvasmarhafajtákban, de a kapott eredmények sokszor egymásnak ellentmondóak voltak. Míg egyes szerzők a leucin (*Shariflou és mtsai, 2000; Dybus, 2002*), mások a valin allél (*Grochowska és mtsai, 2001; Kovács és mtsai, 2006*) elonyös hatásától számoltak be, vagy nem találtak különbséget az allélváltozatok között (*Yao és mtsai, 1996, Lechniak és mtsai, 2002a*). Az *AluI* genotípusok és egyes metabolikus-endokrin tulajdonságok, valamint szaporodásbiológiai jellemzők közötti kapcsolatról eddig keveset tudunk és a részletek napjainkban még nagyrészt tisztázatlanok.

CÉLKITUZÉSEK

Vizsgálataink célja volt az alábbiak tisztázása:

- a növekedési hormon *AluI* polimorfizmusa és a petefészekmüködés ellés utáni ciklikussá válása, a tejtermelés és az ellés utáni kondíciópont-veszteség mértéke közötti kapcsolatok felderítése magyarországi Holstein-fríz állományokban.
- a növekedési hormon *AluI* polimorfizmusa és a hiperketonémia előfordulási gyakorisága, valamint egyes metabolikus hormonok plazmaszintje közötti összefüggés tanulmányozása az ellés utáni első két hétben Holstein-fríz tehenekben.
- az egyes *AluI* allélváltozatok közötti különbségek feltárása a laktáció kezdetén a perifériás inzulinrezisztencia (IR) kialakulásának gyakoriságát, a laktáció elején megtermelt tej mennyiségét és az ellés utáni első 200 nap szaporodásbiológiai jellemzőit illetően Holstein-fríz tehenekben.

SAJÁT VIZSGÁLATOK

1. Kísérlet

Vizsgálati körülmények

Négy nagyüzem 356 állata vett részt a kísérletben (ellések ideje: 2000 november – 2001 január; átlagos 305-napra korrigált laktációs tejtermelés: 7402 kg). Az ellést követő 610. napi klinikai vizsgálatok során a toxikus puerperális metritisben (n=14), togygyulladásban (n=25) vagy mindkettőben (n=10) szenvedő állatokat kizártuk, mivel a nagyfokú endotoxin- és citokin-felszabadulással járó gyulladásos megbetegedések késleltethetik az ellés utáni első ovuláció időpontját. Korábbi tanulmányokból tudjuk, hogy a HF szarvasmarhafajtában az *AluI* allélek előfordulási gyakorisága jelentősen eltolódott a leucin allél javára, ezért az egyes GH genotípuscsoportok kialakításakor a valin homozigótákat a heterozigótákkal együtt értékeltük (LL és LV+VV csoportok). Egyedi kondíciópontozást (BCS) havonta végeztünk, és az ellés utáni 1. és 30. nap különbségének (BCSL₃₀) logaritmusát véve használtuk fel a statisztikai modellben. A havi befejeések adataiból számoltuk ki állatonként az első 30. napi kumulatív, zsírra és fehérjére korrigált tejmennyiséget (TMY₃₀). A petefészek ellés utáni ciklusbalendülésének idejét egyedi, heti három alkalommal gyűjtött teljes tejminták progeszterontartalmából (P₄) határoztuk meg.

Eredmények és megbeszélés

A klinikai tüneteket mutató állatok ($n=49$) kizárását követően összesen 307 tehén adata volt kiértékelhető. Korábbi HF szarvasmarhán végzett tanulmányok eredményeivel egybehangzóan az általunk vizsgált populációban is jelenösen gyakoribb volt a leucin allél, mint a valin (0.896 vs. 0.104), így az állatok 80.13 % leucin homozigóta, 18.89 % heterozigóta és 0.98 % valin homozigóta volt.

A vizsgálati időszak alatt minden állat ovulált átlagosan 28 nappal az ellést követően. A heterozigóták csoportjában az utolsó tehén ciklusbalendülésének ideje a 64. napon, a leucin homozigóták közül pedig a 98. napon történt. Az *AluI* genotípus azonban nem befolyásolta szignifikánsan az ellés utáni első ovuláció időpontját ($P=0.503$). Más szerzők sem találtak jelentős különbségeket az *AluI* allélváltozatok közötti szaporodásbiológiai jellemzőket vizsgálva, bár ezek egyike sem a postpartum (PP) tehén petefészekműködésére irányult (tenyészbikák ondóminósége, in vitro megtermékenyítésből származó embriók tulajdonságai). Kísérletünkben a már többször ellett tehenek hamarabb ovuláltak, mint primipara társaik. Ez valószínűleg az először ello állatokra háruló magasabb energiaigénnyel magyarázható, amelyet az egyidejű növekedés és a nagyfokú tejtermelés táplálóanyagigénye okoz. Jelen vizsgálatban a laktáció első 30 napjában bekövetkezett kondícióvesztés mértéke negatívan befolyásolta a petefészekműködés ciklikussá válását. Már régóta ismert az ellés körüli tápláltsági-állapot

változása és egyes szaporodásbiológiai mutatók között fennálló negatív összefüggés. Az ellés napján, illetve a laktáció elején társaiknál jobb tápláltsági állapotban lévő és kevesebb kondíciópontot veszto állatoknál a PP acikliás időszak hossza is rövidebb. A kondíciópontozás jól használható az állatok energiaegyensúlyának becslésére, különösen üzemi körülmények közötti. Korábbi tanulmányokból tudjuk, hogy minél hosszabb az ellés utáni negatív energiamérleg (negative energy balance, NEB), minél később éri el mélypontját és az minél negatívabb értéken állapodik meg, annál később indul be a ciklikus petefészkek működés. A korai PP ovuláció és a termékenyítést megelőző ciklusok száma pozitív összefüggést mutat az újravemhesülés idejével. Kutatócsoportunk korábbi eredményéhez hasonlóan a klinikai tünetekkel nem járó puerperális metritis most sem késleltette az első ovuláció időpontját PP. Az ellés utáni méhgyulladás előfordulása nem befolyásolta az elléstől az első ivarzásig, valamint az újravemhesülésig eltelt idő hosszát, sem pedig a ciklusbalendült tehenek arányát (*Shrestha és mtsai, 2004; Benzaquen és mtsai, 2007*). Más szerzők a sárgatestfázis meghosszabodását vagy megrövidülését, a petefészkek ciklikus működésének késedelmes beindulását, petefészkek-ciszták kialakulását figyelték meg méhgyulladásos tehenekben.

Az *AluI* genotípus nem befolyásolta az állatok tejtermelését (TMY₃₀), ami az állományonkénti takarmányozási és telepvetési különbözőségekkel is magyarázható. *Lee és mtsai (1996)* csak a magas tejtermelésre szelektált állatoknál láttak genotípusonkénti

különbséget a leucin allél javára, ezért lehetséges, hogy az általunk vizsgált tehenek átlagos tejtermelése miatt a genotípus hatása nem érvényesült. A többször ellett tehenek szignifikánsan több tejet termeltek, mint a primipara állatok. Nem találtunk összefüggést az *AluI* polimorfizmus és az ellés utáni kondícióvesztés mértéke között. A puerperal metritis tüneteit mutató állatoknál nagyobb volt a BCSL₃₀, mint egészséges társaiknál. Az ellés utáni gyulladással megbetegedések fokozzák a már fennálló katabolikus anyagcsere-folyamatokat, amelyek következtében az állatok szárazanyag-felvétele csökken, a zsírraktárak bontása felgyorsul, és ez a zsírdepók eltünésével és súlyos kondíciópont-veszteséggel jár együtt.

Következtetések

A fenti eredmények azt tanúsítják, hogy Holstein-fríz szarvasmarhában a növekedési hormon *AluI* polimorfizmusa nem játszik szerepet a petefészkek működés ciklikussá válásában post partum, és sem a laktáció első 30 napjában megtermelt tej mennyiségére, sem pedig a kondícióvesztés mértékére nincs hatással. Nagymértékű kondíciópont-veszteség esetén az ellés utáni acikliás időszak meghosszabbodik. A már többször ellett tehenek hamarabb lendülnek ciklusba és több tejet termelnek, mint primipara társaik. A puerperal metritis tüneteit mutató tehenek kondíciópontja nagyobb mértékben csökken ellés után, mint az egészséges állatoké.

2. Kísérlet

Vizsgálati körülmények

Kísérletünket 7 nagyüzemben végeztük (n=379; ellések ideje: 2004 február-június; ellésszám = 2; BCS az ellés napján: 3.00-3.75; 305-napra korrigált elozo laktációs tejtermelés: 7764 kg). A vizsgálatból kizártuk az anyagcserezavarok (ketózis, ellési bénulás), toxikus puerperal metritis, mastitis, laminitis, krónikus gastro-intestinális megbetegedések klinikai tüneteit mutató állatokat, valamint azokat, amelyek a kísérlet kezdetét megelőző két hétben glükokortikoidot, nem-szteroid gyulladáscsökkentőt és egyéb glükoplasztikus szert kaptak (n=122). Az ellés utáni 4-13. napon egyszeri alkalommal vérmintákat vettünk az *AluI* genotípus és a plazma BHB, in zulin, IGF-I és leptinkoncentrációk meghatározására. A hiperketonémia határértékét > 1.2 mmol/L BHB plazmaszintnél állapítottuk meg.

Eredmények és megbeszélés

Összesen 257 tehén vett részt az adatok elemzésében. Az *AluI* allélek ($p_{\text{Leucine}}=0.920$, $q_{\text{Valine}}=0.080$) és genotípusok gyakorisága az irodalomból korábbról ismert és az 1. kísérletben kapott eredményekkel megegyező volt. A heterozigóta állatok eloszlása azonban nem volt egyenletes az állományok között, mivel az LV tehenek 72 % -a (n=28) a 4-es és 6-os üzemben volt megtalálható.

Az *AluI* genotípus nem befolyásolta a hiperketonémia előfordulási gyakoriságát és a plazma metabolikus hormonjainak koncentrációját sem az összes üzem állatai esetében ($n=257$), sem a 4-es és 6-os üzemet ($n=100$) külön értékelve ($P>0.27$). *Ge és mtsai (2003)* sem találtak összefüggést Angus borjak perifériás IGF-I szintje és *AluI* genotípusa között. Más kutatók LL borjakban magasabb inzulin és IGF-I szinteket, míg VV borjakban magasabb leptin és triglicerid koncentrációkat mértek. Ezek az eredmények azonban csak tájékoztató jellegű összehasonlításra alkalmasak, mivel az azokban szereplő állatcsoportok kora, élettani-metabolikus tulajdonságai, fajtája és ennek következtében az *AluI* allélfrekvenciák gyakorisága lényegesen különbözik az általunk vizsgált populáció jellemzőitől.

A plazma BHB koncentrációk a jelen kísérletben 0.11 és 5.18 mmol/L között mozogtak (1.25 ± 0.95 mmol/L, átlag \pm SD). A tehének nagyobb részének ($n=157$) plazma BHB szintje a megengedett határérték alatti volt, míg 100 állat a hiperketonémiás tartományba esett. A hiperketonémiás teheneknél lényegesen alacsonyabb plazma inzulin-, IGF-I- és leptinkoncentrációkat találtunk, mint a normoketonémiás egyedeknél. A plazma BHB szintje szignifikáns negatív összefüggést mutatott az inzulin, IGF-I és leptinszintekkel, miközben mindhárom metabolikus hormon pozitív kapcsolatban volt egymással. A laktáció kezdetén a tejtermelés megindulásával együttljáró nagyfokú táplálóanyagigényt az állatok szárazanyag-felvétele nem tudja fedezni, ezért akár 8-12 hétig tartó

negatív energiamérleg alakulhat ki. A NEB mértékével összhangban csökken a plazma inzulin, IGF-I, pajzsmirigyhormon (T_4 , T_3) és leptinszintje, ezzel együtt emelkedik a BHB és szabadzsírsav-koncentráció (non-esterified fatty acids, NEFA). Ebből arra következtethetünk, hogy a hiperketonémiás tehének energiamérlege negatívabb, mint a normoketonémiás állatoké.

Vizsgálatunkban az inzulin plazmaszintjét szignifikánsan befolyásolta az ellés óta eltelt napok száma. Tudjuk, hogy a keringésben jelenlévő inzulin számottevően csökken az ellés körüli időszakban és csak a PP 30. nap után éri el újra a kiindulási koncentrációt. Az inzulinszintet azonban kevesbé befolyásolja a NEB változása, mint az IGF-I-et. Szignifikáns összefüggést találtunk a plazma BHB koncentrációja és az elozo laktációban megtermelt tej mennyisége között. A hiperketonémia/szubklinikai ketózis (SCK) előfordulása általában gyakoribb magasabb tejtermelésű egyedeknél, bár ennek ellenkezőjét is kimutatták többször ellett tehéneknél (*Whates és mtsai, 2007*), ahol az ellés utáni 7. héten az alacsonyabb tejtermelést magasabb plazma BHB szintek kísérték. SCK esetén azonban az állatok takarmány-felvétele is csökken, ami a tejtermelés csökkenését is maga után vonja.

Következtetések

Az *AluI* genotípus nem befolyásolta a hiperketonémia előfordulási gyakoriságát és a plazma metabolikus hormonjainak koncentrá-

cióját az ellés utáni első két hétben. Hiperketonémia esetén alacsonyabb inzulin, IGF-I és leptinkoncentrációk láthatók. A heterozigóta, illetve leucin homozigóta tehenek valószínűleg hasonló módon alkalmazkodnak a korai laktáció megnövekedett táplálóanyag- és energiaszükségleteihez, illetve a hiperketonémia jelenléte a meglévő metabolikus-hormonális különbségeket elfedheti.

3. Kísérlet

Vizsgálati körülmények

Egy nagyüzemből származó pluripara HF tehenek (n=32; ellések ideje: 2002 január-február; ellésszám: 2-4) vettek részt a vizsgálatban. Az ellés utáni 9-14. napon zajló klinikai szurovizsgálatok során 10 állatot kizártunk a további adatgyűjtésből toxikus puerperális méhgyulladás, mastitis és laminitis miatt. A 10-15. napon PP a klinikailag egészséges állatokon (n=22) elvégeztük az intravénás glükóztolerancia tesztet (ivGTT). A sorozatos vérmintavételekből (0.-180. percig) meghatároztuk az ivGTT-re adott glükóz, inzulin- és leptinválaszokat, míg a standard glükózinfúzió beadása előtt közvetlenül (0. perc) gyűjtött mintákból az *AluI* genotípus és a BHB, NEFA, totál koleszterol, aszpartát-aminotranszferáz aktivitás, pajzsmirigyhormonok és kortizol plazmaszintjének mérése történt. Az ivGTT-re adott glükóz, inzulin- és leptinválaszok statisztikai értékeléséhez részben az aktuális koncentrációkat, illetve exponenciális függvényillesztéssel kapott becült értékeket (felezési idő

[$t_{1/2}$], alapkonzentráció eléréséhez szükséges idő [t_{basal}], kiürülési sebesség [CR]) használtunk. A perifériás inzulinérzékenység becslésére szarvasmarhában még nem elterjedten használt indexszámot (Revised Quantitative Insulin Sensitivity Check Index [RQUICKI], *Holtenius és Holtenius, 2007*) felhasználtuk a saját adatértékeléshez, illetve azt módosítottuk úgy, hogy a számításba a plazma BHB koncentrációt is bevettük (RQUICKI_{BHB}). Az egyedi átlagos tejtermelést a 4-45. nap közötti próbafejésekből számoltuk. Az ellés utáni első 200 nap fontosabb szaporodásbiológiai jellemzőit rögzítettük.

Eredmények és megbeszélés

Az *AluI* allélgyakoriság a korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan alakult ($p_{\text{Leucine}} = 0.909$, $q_{\text{AluI}} = 0.091$). Az ellés utáni 4-45. nap átlagos tejtermelése nem különbözött az *AluI* allélváltozatok szerint, de a heterozigóta tehenekben megfigyelhető volt egy tendencia ($P = 0.13$) a magasabb 305-napos előző laktációs tejtermelésre. A fellelhető irodalmi adatok eredményei egymásnak sokszor ellentmondanak a növekedési hormon *AluI* polimorfizmusának és a tejtermelés összefüggésének a tekintetében. Hazánkban hat nagyüzem Holstein-fríz állományát vizsgálva *Kovács és mtsai (2006)* azt találták, hogy a heterozigóta bikanevelő teheneknek magasabb volt a napi próbafejések során kapott és a 305-napra korrigált laktációs tejtermelése, mint a leucin homozigóta teheneké.

A laktáció kezdetén fellépo inzulinrezisztencia részeként a hasnyálmirigy csökkent inzulinszekrécións képessége is megfigyelhető. Az ivGTT üzemi körülmények között is alkalmas a perifériás IR és a csökkent inzulin-válaszkészség mérésére. Az ivGTT során mérhető alap- és maximális glükózkonzentráció és a glükózküürülés mértéke nem különbözött az LL és LV állatok között, míg az LV tehenekben magasabb volt az átlag (75-180. perc) inzulinkonzentráció, az inzulin görbe alatti területe (AUC) és felezési ideje. *Katoh és mtsai (2008)* hasonló glükózkonzentrációk mellett magasabb inzulinszinteket mértek LL borjakban az LV állatokhoz képest. Vizsgálatunkban az inzulin-függo perifériás szövetek glükózfelvétele hasonlóképpen alakulhatott a két *AluI* genotípusban, mivel a glükózküürülésben nem volt különbség. Ugyanakkor az LV állatoknak nagyobb mennyiségu inzulinra volt szüksége azonos mértéku glükózválaszhoz kiváltásához anélkül, hogy egyidejuleg hipoglikémia is létrejött volna, ami az inzulinrezisztenciás állapotok egyik kísérojelensége. Ennek megfelelően mind az RQUICKI, mind az RQUICKI_{BHB} értéke alacsonyabb volt az LV állatokban, ami szintén az inzulinérzékenység csökkenését mutatja. A heterozigóta állatok kicsi elemszámát (n=4) azonban az eredmények értékelésekor figyelembe kell venni.

Az RQUICKI és az RQUICKI_{BHB} pozitív összefüggést mutatnak az inzulinküürülés mértékével, ugyanakkor negatív kapcsolatban voltak az ivGTT alatt mérhető alap és átlag inzulinszintekkel és számos glükózparaméterrel. Véleményünk szerint mindkét index

hasznos lehet a perifériás inzulinérzékenység gyors becslésére tejhasznú szarvasmarhában.

Vizsgálatunkban az emelkedett plazma NEFA koncentrációk elsősorban az ivGTT-re adott glükózválaszra voltak negatív hatással, míg a magasabb BHB szintek a csökkent inzulinválaszkészségért és az elhúzódó inzulin kiürülésért felelősek. A plazma NEFA negatív összefüggést mutatott az ivGTT során mért inzulin görbe alatti területével és csúcskoncentrációjával, de nem volt hatása a glükózparaméterekre (*Bossaert és mtsai, 2008*). Hiperketonémiás teheneiben a pancreas inzulinszekretáló képessége jelentősen csökken és a glükózterhelésre adott inzulinválaszkészségük is alacsony. Tejelő szarvasmarhában röviddel az ellés előtt és azt követően a hasnyálmirigy β -sejtjeinek hanyatló szekréciós képessége és a sejtek regressziója figyelhető meg, ami az ellés körüli takarmányfelvétel-csökkenésre és az abból eredő hormonális-metabolikus változásokra (magnövekedett NEFA, BHB szintek) vezethető vissza.

Az állatok tápláltsági állapota és testtömege negatív összefüggést mutatott az inzulinérzékenységi index módosított változatával ($RQUICKI_{BHB}$). Ez azt jelenti, hogy a jobb kondícióban lévő állatoknak valószínűleg alacsonyabb az inzulinérzékenysége az ellés utáni időszakban. Negatív lineáris összefüggés volt megfigyelhető a tehének kondíciópontja és az $RQUICKI$ között *Holtenius és Holtenius (2007)* vizsgálatában is.

Sem a petefészek ellés utáni ciklusbelendülésének ideje, sem az első ivarzás időpontja nem függött a tehenek *AluI* allélváltozatától, bár a heterozigóta állatok kicsi elemszámára való tekintettel az eredményekből messzemenő következtetések nem vonhatók le.

Következtetések

Az *AluI* heterozigóta tehenekben nagyobb valószínűséggel alakul ki inzulinrezisztencia az ellés utáni két hétben, mint leucin homozigóta társaikban. Az inzulinérzékenység csökkenése része lehet annak a homeorhetikus szabályozó folyamatnak, amely a táplálékanyagok elosztásánál a tejmirigy megnövekedett igényét figyelembe véve elősegíti, hogy az *AluI* heterozigóta állatok magasabb laktációs tejtermelésre legyenek képesek. Az *AluI* genotípus nem játszik szerepet az ellés utáni ciklikus petefészekműködés kialakulásában és az első ivarzás idejében. A Revised Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (RQUICKI) és annak módosított változata (RQUICKI_{BHB}) egyaránt alkalmasnak látszanak a perifériás inzulinérzékenység gyors becslésére.

ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

- Holstein-Fríz tehenekben a növekedési hormon *AluI* polimorfizmusa nem befolyásolja az ellés utáni petefészekmüködés ciklikussá válását és az első ivarzás idejét.
- A növekedési hormon *AluI* allélváltozata nincsen hatással az ellés utáni kondícióvesztés mértékére.
- Az ellés utáni első két hétben megfigyelhető plazma β -hidroxivajsav, inzulin, IGF-I és leptinkoncentrációk az állatok *AluI* genotípusától függetlenül alakulnak.
- Hiperketonémiás tehenekben a normoketonémiás egyedeknél jóval alacsonyabb plazma inzulin-, IGF-I- és leptinszintek mérhetők.
- *AluI* heterozigóta Holstein-Fríz teheneknél nagyobb valószínűséggel alakul ki inzulinrezisztencia a laktáció első két hetében.
- Az *AluI* heterozigóta tehenek magasabb laktációs tejtermelésre lehetnek képesek, noha ez a laktáció csak egy rövid szakaszát vizsgálva nem mindig látható.
- A Revised Quantitative Insulin Sensitivity Check Index és annak módosított változata (RQUICKI_{BHB}) egyaránt alkalmasnak látszanak a perifériás inzulinérzékenység becslésére szarvasmarhában.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

1. Folyóiratokban megjelent / közlésre elfogadott, lektorált, teljes szövegu tudományos közlemények, angol nyelven

- 1.1. **O. Balogh**, K. Kovács, M. Kulcsár, A. Gáspárdy, A. Zsolnai, L. Kátai, A. Pécsi, L. Fésüs, W. R. Butler, Gy. Huszenicza: *AluI* polymorphism of the bovine growth hormone (GH) gene, resumption of ovarian cyclicity, milk production and loss of body condition at the onset of lactation in dairy cows. *Theriogenology*, accepted for publication (**IF**: 1,911)
- 1.2. **O. Balogh**, K. Kovács, M. Kulcsár, A. Gáspárdy, H. Fébel, A. Zsolnai, L. Fésüs, C. Delavaud, Y. Chilliard, R.O. Gilbert, Gy. Huszenicza: Interrelationship of growth hormone *AluI* polymorphism and hyperketonemia with plasma hormones and metabolites in the beginning of lactation in dairy cows. *Livest. Sci.*, accepted for publication (**IF**: 1,083)
- 1.3. **O. Balogh**, O. Szepes, K. Kovács, M. Kulcsár, J. Reiczigel, J. A. Alcazar, M. Keresztes, H. Fébel, J. Bartyik, S. Gy. Fekete, L. Fésüs, Gy. Huszenicza: Interrelationships of growth hormone *AluI* polymorphism, insulin resistance, milk production and reproductive performance in Holstein-Friesian cows. *Vet. Med. Czech*, submitted for publication (**IF**: 0,624)
- 1.4. Gy. Huszenicza, M. Keresztes, **O. Balogh**, V. Faigl, L. Kátai, J. Földi, K. Lemonyati, M. Kulcsár: Peri-parturient changes of metabolic hormones and their clinical and reproductive relevance in dairy cows. *Magy. Állatorv. Lapja*, 2008. 130. Suppl. 1, 45-51. (**IF**: 0,104)

2. Folyóiratokban megjelent / közlésre elfogadott, lektorált, teljes szövegu tudományos közlemények, magyar nyelven

- 2.1. **O. Balogh**, K. Kovács, M. Kulcsár, A. Zsolnai, A. Gáspárdy, J. Reiczigel, L. Kátai, L. Fésüs, Gy. Huszenicza: A növekedési hormon genotípus (*Alu-I* polimorfizmus) hatása az ellés

utáni első ovuláció idejére holstein-fríz tehenekben. *Állattenyésztés és Takarmányozás*, 2005. 3. 237-245. (IF: 0,000)

- 2.2. Gy. Huszenicza, M. Kulcsár, Kátai L., **O. Balogh**: A nagy tejtermelésű tehén takarmányozásának, tejtermelésének és szaporodóképességének kapcsolata. Irodalmi áttekintés. 2. A petefészkek működése az ellés utáni időszakban. *Magyar Állatorv. Lapja*, 2003. 125 (58). 75-82. (IF: 0,089)
- 2.3. Gy. Huszenicza, M. Kulcsár, G. Dankó, **O. Balogh**, T. Gaál: A nagy tejtermelésű tehén takarmányozásának, tejtermelésének és szaporodóképességének kapcsolata. Irodalmi áttekintés. 4. A ketonanyag-képződés fokozódása és annak klinikai következményei. *Magyar Állatorv. Lapja*, 2003. 125 (58). 203-208. (IF: 0,089)

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Eloször is szeretnék köszönetet mondani témavezetomnek, mentoromnak, *Prof. Huszenicza Gyulának*, akinek folyamatos kitartó munkája, támogatása és olykor atyai dörgegelmei nélkül sohasem érhettem volna el céljaimat és nem az az ember lennék, aki ma vagyok. Hálás vagyok *Dr. Kulcsár Margitnak* minden szakmai segítségéért, és azért a gondoskodásért, amivel szinte harmadik anyaként kezelt.

Külön köszönöm *Prof. Walter R. Butler*-nek és *Prof. Robert O. Gilbert*-nek a Cornell Egyetemről, hogy időt tudtak szakítani és a készülő kéziratokat kituno, naprakész, baráti tanácsaikkal javítani. Ugyanígy köszönöm *Prof. Yves Chilliard*-nak értékes javaslatait a dolgozatom szakmai színvonalának emelésére.

A disszertáció természetesen nem csak egy ember munkájának gyümölcse, ezért szeretném megköszönni mindazoknak, akik ebben legjobb tudásuk szerint közreműködtek az alma mater-en belül és azon kívül is: *Prof. Solti Lászlónak*, aki mint tanszékvezető lehetővé tette, hogy a szaporodásbiológia terén indulhassak el. Köszönöm *Dr. Reiczigel Jenonek* és *Dr. Gáspárdy Andrásnak* a statisztikai értékelésekhez nyújtott magas színvonalú, hozzáértő segítségét, *Prof. Fekete Sándor Györgynek* a takarmányozási kérdésekben és számításokban adott tanácsait, *Drs. Faigl Verának*, *Keresztes Mónikának* és *Márton Alízának* a barátságukat, szakmai jótanácsaikat, és hogy elkísértek a PhD hallgatók rögzös útján, amelyet személyükkel maradandóvá is tettek, *Vonáné Nagy Alice*-nak a laborban nyújtott kituno munkáját és nagylelkű barátságát, mindenkori biztatását, *Kissné Erzsikének* és *Simonné Czigány Ibolyának* pontos, precíz analitikai munkáját.

Hálás vagyok a herceghalmi Állattenyésztési és Takarmányozási Kutatóintézet munkatársainak, *Dr. Kovács Katalinnak*, akire barátként és kollégaként is számíthatok, *Prof. Fésüs Lászlónak*, aki lehetővé tette a genetikai meghatározások kivitelezését és *Dr. Fébel Hedvignek*, aki a labormunkában és szakmai tanácsaival is segítségemre volt.

Dr. Kátai Leventének és *Dr. Földi Józsefnek* elévülhetetlen érdemei vannak a kísérletek szakszerű kivitelezésénél. Sem a

legfogvacogtatóbb hideg, sem a tikkasztó nyári nap sugarai nem törhették meg lelkes kollégáimat, barátaimat, *Drs. Szepes Orsolyát, Szeleczy Reginát* és *Leif Reidar Ronning-ot*, akikkel kemény munkát, de sok vidám percet is megosztottunk a kiscsérpusztai feledhetetlen napok során. Nagyon köszönöm *Dr. Bartyik Jánosnak* és minden telepi állatorvosnak, üzemvezetőnek, a telepek összes dolgozójának, hogy lehetővé tették a vizsgálataimat, hiszen az o segítségük és hozzáértésük nélkül ez a dolgozat nem jöhetett volna létre.

Külön köszönet illeti *Profs. Neogrady Zsuzsannát, Zöldág Lászlót* és *Mézes Miklóst*, amiért szükös idejükből áldoztak a dolgozatom elolvasására és értékes javaslataikkal, megfontolt tanácsaikkal végleges formába öntötték.

A vizsgálatok pénzügyi háttérét az *Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok Iroda* OTKA-T/046826 számú pályázata biztosította.

Köszönöm egész családomnak mindazt a szeretetet és támogatást, amivel végigkísérték ezeket az éveket: édesanyámnak, *Ilonának*, testvéremnek, *Andreának*, férjemnek és szerelmemnek, *Javiernek* és második anyukámnak, *Katinak*.

Budapest, 2008. november 12.

Balogh Orsolya