

The rabbit as an  
experimental model  
Literature review

Fekete Sándor György\*  
Korsós Gabriella

S. Gy. Fekete\*  
G. Korsós

SZIE ÁOTK Állattenyésztési,  
Takarmányozástani és Laborállat-  
tudományi Intézete  
H-1078 Budapest, István u. 2.

\*e-mail:  
sandorgyorgyfekete@gmail.com

# A nyúl (*Oryctolagus cuniculus*) mint kísérleti modell

## Irodalmi áttekintés

[A 27. Nyúltenyésztési Tudományos Nap

(2015. május 20.) előadásának fölhasználásával]

### ÖSSZEFOGLALÁS

A cikk áttekintést nyújt a nyúlaknak a tudomány fejlődésében betöltött szerepéről. Használták a klasszikus genetikai, immunológiai, élettani, szaporodásbiológiai (lásd Friedman-próba), valamint embriológiai kutatásokban. E faj nélkülözhetetlen mind a spontán, mind az indukált torzképződések tanulmányozására. Szerepe jelentős a biológiai ritmussal foglalkozó vizsgálatokban. Az atherosclerosis és az Alzheimer-kór közti anyagcseréjének számos lehetősége közül az egyik legkiválóbb az LDL-receptorhiányos, spontán mutációval létrejött WHHL-nyúl. Testméretei és anatómiai jellegzetességei révén a nyúl kedvelt modellje a csont- és fogsebészeti kutatásoknak. A szemészetben műtéti eljárások tökéletesítésére és kifejlesztésére alkalmazható e faj, így főként a szürkehályog-kezelése, a lézeres beavatkozások, a sönt beültetése és az intravitreális gyógyszerapplikáció említendő. A nyúl alkalmas mono- és poliklonális, valamint rekombináns fehérjéket előállító bioreaktor. Fertőző betegségek (pl. a gümőkór) és számos parasitosis modellezhető a nyúlon. Nyulakban humán szempontból igen jelentős opportunistapatógén kórokozó (így pl. a *Pneumocystis*) okozta betegségek tanulmányozása is lehetséges. Caecotrophiája miatt a nyúl rendkívül érzékeny a szájon át fölvevett mikotoxinokra (pl. T-2 toxin), mind a nő-, mind a hímivarban, s ezzel kiváló modellje lett az ezirányú kutatásoknak.

### SUMMARY

The present article critically overviews the role of rabbit in the development of science, in a historical scale. The rabbit is widely used in the classical genetic, immunological, physiological, reproduction biology (see Friedman test), as well as in the embryological researches. This species was used in studying both the spontaneous and the induced malformations. From the metabolism models the atherosclerosis has outstanding rabbit model (WHHL), and also for the Alzheimer disease. Given the body measures and anatomy, the rabbit is a good subject of bone and tooth researches. The main ophthalmologic fields are the development of the techniques of cataract operation, laser treatments, implantation of shunts, intravitreal drug application and improvement of surgery techniques. In the biotechnology the rabbit serves as a bioreactor to produce mono and polyclonal antibodies, as well as recombinant proteins for human usage. Infectious diseases like tuberculosis and many parasitoses can be modelled in rabbits. Using artificially immune-impaired rabbits, the study of important human opportunistic pathogens (e. g. *Pneumocystis*) is possible. Being a caecotroph animal, the rabbit is extremely sensitive to the ingested mycotoxins (e. g. T-2 toxin), both in female and male genders, making it an excellent research subject in this direction.

LABORÁLLAT

A kistrágcsháló és a hal után a nyúl az egyik legelterjedtebb kísérleti állat. Rendszertani helyét tekintve a házinyúl az üregi nyúl (*Oryctolagus cuniculus*) háziasított változata, s a Glires öregrendbe tartozik. Ez utóbbi a nyúlféle rágcsháló (Lagomorpha) és a valódi rágcsháló (Rodentia) rendjéből áll. A Lagomorpha rend jellegzetes képviselői a mezei nyúl (*Lepus europeus*), a többi nyúlféle és a pikák (Ochotonidae) harmincat megközelítő faja. A valódi rágcsháló közül az egerek, a patkány, a tengerimalac, hörcsögfélék és a mongol futóegér emelendő ki (15). A nyúl kísérleti fölhasználásról a leghitelesebb adatok az Egyesült Királyságból, Hollandiából és Németországból állnak rendelkezésre: az évente változó, főként csökkenő számú (3–5 millió) állatkísérlet kb. 2%-át végezték nyúlon. Az állatvédelmi törekvések miatt a vegyszerek, vakcinák minőség- és ártalmatlanságvizsgálatát mindinkább alternatív módszerekkel helyettesítik: a szemirritációs Draize-tesztet, a lázkeltő összetevőket kimutató pirogéntesztet és a bőrirritációs tesztet egyre kevésbé használják, sőt a fejlett országokban be is tiltották. Ennek ellenére találkozunk olyan közlésekkel, amelyekben a nyúl szenvedéssel járó kísérleteknek még ma is alanya (37). Jelen írás a nyúlnak mint modellállatnak a tudomány fejlődésében játszott szerepét tekinti át történelmi léptékben, a teljesség igénye nélkül. Ugyanakkor nem térünk ki a nyúl tápláló- és hatóanyagigényére, saját betegségeire, az e faj jóllétét szolgáló vizsgálatokra és eredményekre (19, 43, 44).

**Nyugat-európai adatok alapján az állatkísérletek kb. 2%-át végezték nyúlon**

**Számos gyógyszerfejlesztési, toxikológiai, genetikai, immunológiai, élettani, szaporodásbiológiai kutatásban használnak nyulakat**

## TÖRTÉNET

A nyúlnak mint laboratóriumi állatnak a fölhasználásáról a 19. század közepétől találunk följegyzéseket. Megfigyelték, hogy egyes nyulak még akkor is túlélnek, ha csak nadragulyalevelekkel etették őket. SAWIN és GLICK (40) mutatták ki, hogy egygénes mutáció áll a jelenség hátterében, s az ellenálló nyulak vérében atropinészteráz enzim található. Ugyanezen okból a monoacetyl-morfinnal szemben is ellenálló. Az ilyen jellegzetességeket a gyógyszerfejlesztés és a toxikológiai vizsgálatok során figyelembe kell venni. Szintén enzimhiánynak tulajdonítható a nyulak zsírjának sárgára festődése, amikor hiányzik a májból a xantofillet lebontó enzim. Veszett kutyákat PASTEUR (36) vírussal kezelt nyúl szárított gerincvelő-suszpenziójával gyógyított. Herpesz vírussal fertőzött nyulakban mutattak ki először sejtmagzárványokat (16) és a Schwartzman–Sanarelli-féle jelenséget is nyúlon írták le először. Ennek az a lényege, hogy amennyiben bakteriális endotoxin másodszer is a véráramba kerül, a vese ereiben disszeminált intravasculáris koaguláció (DIC) lép föl (47).

A nyulat széleskörűen használták a klasszikus genetikai, immunológiai, élettani, szaporodásbiológiai (lásd Friedman-test [48]), továbbá embriológiai kutatásokra. Nélkülözhetetlen mind a spontán, mind a vegyszerek hatására kialakuló torzképződések tanulmányozására. Már a meglévő teratológiai kórképek sora is tekintélyes, de a genetikailag egészséges nyúlmagzat is érzékenyen reagál a vegyszerekre, mérgekre, sugárzásra. A legfontosabb öröklött (genetikai hátterű) rendellenességek a következők: encefalokele és nyitott gerinc, syringomyelia, letális fej- és állkapocs-abnormalitás, spasztikus gerincvelő-bénulás, rázkódó paralízis, ataxia, epilepszia, „keringő” mozgás, a retina colobomája microphthalmiával és orbitális cystával és törpenövés (17).

## ÉLETLEN – BIORITMUS – ANYAGFORGALOM – ÖREGEDÉS

A nyúl az evolúció során vakbélben fermentáló, caecotrophiát folytató állattá fejlődött. A valódi és a lágybél-sár elkülönült termelése, időbeni kiválasztása és újrahasznosítása, ill. ennek idegrendszeri szabályozása – a hasonló emésztés-



**1. ÁBRA.** Nyúl világossárga színű, valódi bélsara és sötét caecotroph fűrtjei  
(FEKETE S. Gy. felvétele)

**FIGURE 1.** Light yellow hard faeces and clusters of caecotroph of the rabbit  
(Photo: S. Gy. FEKETE)



**2. ÁBRA.** Tengerimalac valódi bélsara és caecotrophja  
(FEKETE S. Gy. felvétele)

**FIGURE 2.** Hard faeces and caecotroph of the guinea pig  
(Photo: S. Gy. FEKETE)

**Abszolút vagy relatív  
fehérjehiány esetén  
a nyúl caecotrophiát  
folytat**

**Bizonyos spontán  
mutáns nyúlfajtákban  
átlagos takarmányozás  
esetén is kialakul  
atherosclerosis**

élettanú valódi rágcsálókkal szemben – a legfejlettebb. A vakbélben keletkezett s ürített caecotroph (1. ábra) mennyisége viszonylag állandó. Ha a nyúl napi fejadagjában abszolút (12%-nál kevesebb nyersfehérje) vagy relatív (20%-nál több nyersrost) fehérjehiány tapasztalható, akkor a nyúl aspirációval az anusból fölveszi; ellenkező esetben a padozatra üríti, s nem fogyasztja el. Így kitűnő modellje az allotriophagia (önmaga vagy fajtárs táplálása saját anyagcsere-termékekkel), s annak a környezettől és a takarmány-összetételtől való függőségének tanulmányozásának (9, 10). A tengerimalac minden esetben kiüríti a fekete, uborkamaghoz hasonló alakú caecotrophot (2. ábra), s igényei szerint a földről fogyasztja el. Sajnos kihasználási kísérletekben nem helyettesítheti a vakbélben és remesében fermentáló lovat, amely csak csikókorban és erős fehérjehiány esetén gyakorol valódi koprofágiát.

A nyúlban mind a LEO (fénytől függő, light entrainable oscillator) mind a FEO (etetéstől függő, feed entrainable oscillator) egyaránt fejlett. A LEO a nucleus suprachiasmaticusnak felel meg; a FEO-magcsoport léte bizonyított, de anatómiaiailag még nem azonosították. Az etetés ideje számos más élettani folyamat ritmicitására (vizelet- és bélsárürítés, caecotrophia, bélfali emésztőenzimek termelődése, fialás) hatást gyakorol (21). Így a nyúl fontos résztvevője a bioritmus vizsgálatának (20, 33).

A nyúl kitűnő modellje a legtöbb emlős élettani és metabolikus folyamatának. Így – esetenként indukálás után – vizsgálhatók rajta a humán metabolikus szindróma kezelésére szánt gyógyszerjelöltek (46). A nagy szaporaságra kitenyészített nyulak alkalmasak az ellés körüli zsírmozgósítás és az azzal járó biokémiai változások modellezésére (32). Kiemelkedik a szerepe az atherosclerosis kutatásában (8), ami természetes körülmények között, spontán csak emberben, majmokban és sertésben alakul ki, mivel a nyúl növényevő, így nem az LDL (low density lipoprotein, azaz kis sűrűségű), hanem a HDL (high density lipoprotein, azaz nagy sűrűségű) koleszteinszintje magas a vérében. Nagy mennyiségű zsír, koleszterin és kazein etetésével kiváltható ugyan az atherosclerosis, de ez nem természetszerű. Létezik viszont két spontán mutáns, a Watanabe Heritable Hyperlipidemic (WHHL-nyúl), amelyre az LDL-receptor teljes hiánya jellemző (egyben a humán familiáris II. dyslipidaemiára hasonlít)

**Nagy koleszterintartalmú diétán tartott nyulak agyában az Alzheimer-kórhoz hasonló elváltozások alakulnak ki**

és a St. Thomas' Hospital Rabbit (a VLDL, IDL és az LDL egyaránt emelkedett). A homozigóta recesszív egyedek még átlagos tápon tartva is megbetegszenek. Emellett 19 transzgén nyúlmodell áll rendelkezésre a különféle tényezők (atherogenezis, plakk-képződés/instabilitás, szívinfarktus) tanulmányozására. A nyúl lipoprotein-metabolizmusa nagyon hasonló az emberéhez, bár e faj esetében több a vérben keringő koleszterin, a léziók zsírtartalma nagyobb és a gyulladás foka erősebb (több a makrofág). A transzgén fajták az emberéhez hasonló klinikai tüneteket mutatnak, ugyanakkor a nyúl jobban viseli a hosszabb vizsgálatokat (pl. többször vehető vér), mint a már kifejlesztett transzgenikus rágcsálómodellek (2, 25). Részben anyagcserezavarnak is fölfogható az Alzheimer-féle neurodegeneráció. Az atherosclerosishoz nagy koleszterintartalmú diétán tartott nyulak agyában is nagyobb koleszterinszintet okoz, több a béta-amiloid-plakk, kevesebb az acetilkolin-neurotranszmitter, megnövekedett az A-béta, a tau és az ApoE immunreaktivitás (42). Több A-béta-plakk fejlődött az extracelluláris térben, a vér-agy gát működése zavart szenvedett, csökkent a neuronok és nőtt a mikroglia sejtek száma. A beteg nyúlban romlik az asszociatív tanulás is (48). Mindezek miatt sok szempontból hasonlóak az emberi Alzheimer-kór esetén megfigyelhető jelekkel (50).

**Relatív hosszú élettartama miatt alkalmas az öregedéssel járó élettani és biokémiai változások nyomon követésére**

A korszerű fölfogás szerint a hosszú élettartam jelentős mértékben a kedvező genomikai tulajdonságok együttes meglétének, más szóval az anyagforgalmat meghatározó, kedvező génexpressziós mintázatnak tulajdonítható. A nyúl élettartamát 8, SPF-körülmények között 15 évre teszik. Így lehetővé válik az öregedéssel járó élettani és biokémiai mutatók változásának nyomon követése, amelyek többsége extrapolálható az emberre is (31). Csökken a hemoglobinnak az oxigén iránti affinitása, az éhezési vércukorszint nő, az artériás vérnyomás érzékenyebben reagál az angiotenzin-kezelésre, a szív teljesítménye romlik, az erek átteresztőképessége csökken, a tüdőartériák fala megvastagszik. A mellékvesében degeneratív változások léphetnek föl, a nemi hormonok szintje csökken, az ízületekben kevesebb kondroitin-4-szulfát képződik. A szimpatikus idegrendszer összetevőiben csökken a katekolaminok szintje, a hippocampus elektromos ingerlésre érzékenyebben reagál és magasabb amplitúdójú kislüléseket mutat, a szenzomotoros kéreg, az amygdala és a hypothalamus érzékenysége csökken. A szemben degeneratív jelenségek lépnek föl, és a spontán tumorok (lymphoma, méh-adenocarcinoma) és a glomerulonephritis gyakoribb (15). A nyúlfélék öregrendjének (Lagomorph) telomérijé egyedülálló működést mutat, mivel azok a kor előrehaladtával nem, vagy csak lassabban rövidülnek. Ez arra utal, hogy a daganatképződés megelőzésének sejtszintű mechanizmusa más, mint a legtöbb emlősben (14).

**A nyúl alkalmas humán csontimplantátumok előzetes vizsgálatára**

## KÍSÉRLETI SEBÉSZET – FOGÁSZAT – SZEMÉSZET

A fogászati kutatások elsődleges alanya a kutya és a (mini-, ill. mikro)sertés, de a 3 „R” elveit figyelembe véve a nyúl elfogadhatóbb. A 3 „R” az állatlétszám csökkentése (Reduement), az *in vivo* kísérletek lehetséges helyettesítése (Replacement) és a fájdalom csökkentése, a környezetgazdagítás, azaz a finomítás/tökéletesítés (Refinement) rövidítése. Jóllehet a nyúl csontjainak makro- és mikrostruktúrája eltérő, mégis használják implantátumok tesztelésére. A nyúl – méreténél és anatómiájánál fogva – megfelelő modellje a csont- és fogkutatásoknak, így többek között humán implantátumok előzetes megvizsgálására (30). Sok esetben a nyúl alkalmasabb, mint a nagyobb testméretű állatok, könnyebben kezelhető, kevésbé agresszív, életciklusa (ivarérés, vemhességi idő, laktáció), olcsóbb, igénytelenebb (3R!), állati jóllétét is könnyebb biztosítani, s így a harmadik „R”-nek (finomítás vagy tökéletesítés) eleget tenni. A fogászati

és csontimplantátumok kipróbálása során gondot jelenthet, hogy kicsi a mandibula, vékony, törékeny a csontozat, a kis combcsontátmérő miatt műtét után is könnyen törik. Az antibiotikumokra, különösen per os adagolás esetén a széles spektrumú antibiotikumokra nagyon érzékeny, ami pedig szükséges lehet a csontműtétek után (3, 4).

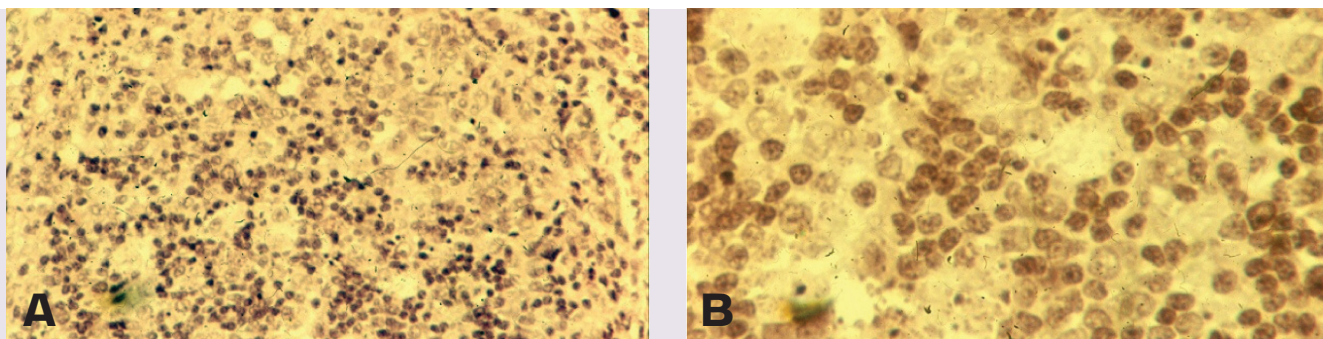
Az osteoarthosinak nincs igazán jó állatmodellje, bár a nyúl (is) bevált: a térd anatómiája az emberéhez hasonló, ill. elég nagy a mintavételhez, emberhez hasonlóan a csont növekedési zónája felnőtt korra lezárul (kisarágcslóokban nem teljesen). Főleg felnőtt, hím, újjélandi fehér nyulakat vesznek igénybe. Spontán nem alakul ki a betegség, műtéti, mechanikai és/vagy kémiai beavatkozásra van szükség (28, 38).

A nyúl könnyen és nagy létszámban tartható, szeme viszonylag nagyméretű, ezért szemészeti műtétek (szürkehályog-eltávolítás, lencseműtétek, szaruhártya-átültetés, lézeres műtétek, glaukómasönt-beültetése, intravitreális gyógyszerbeadás) kidolgozására, ill. tökéletesítésére széleskörűen igénybe veszik. Általában fiatal, növendék egyedeket használnak, mert a posztoperatív gyulladásos válaszuk jobban hasonlít a gyerekekére (18). További oftalmológiai fölhasználási területek: a retinaleválás, a proliferatív vitroretinopátia (PVR – retinaleválás vagy trauma utáni abnormális heges gyógyulás), aminek az eredménye egy súlyos gyulladásos folyamat), a retinoblastoma (humán daganatos sejtek injektálható immunuszuppresszív nyúl szemébe), a retinitis pigmentosa (RP, rodopszinmutáns transzgén nyúllal) (22, 24, 51).

## BIOTECHNOLÓGIA

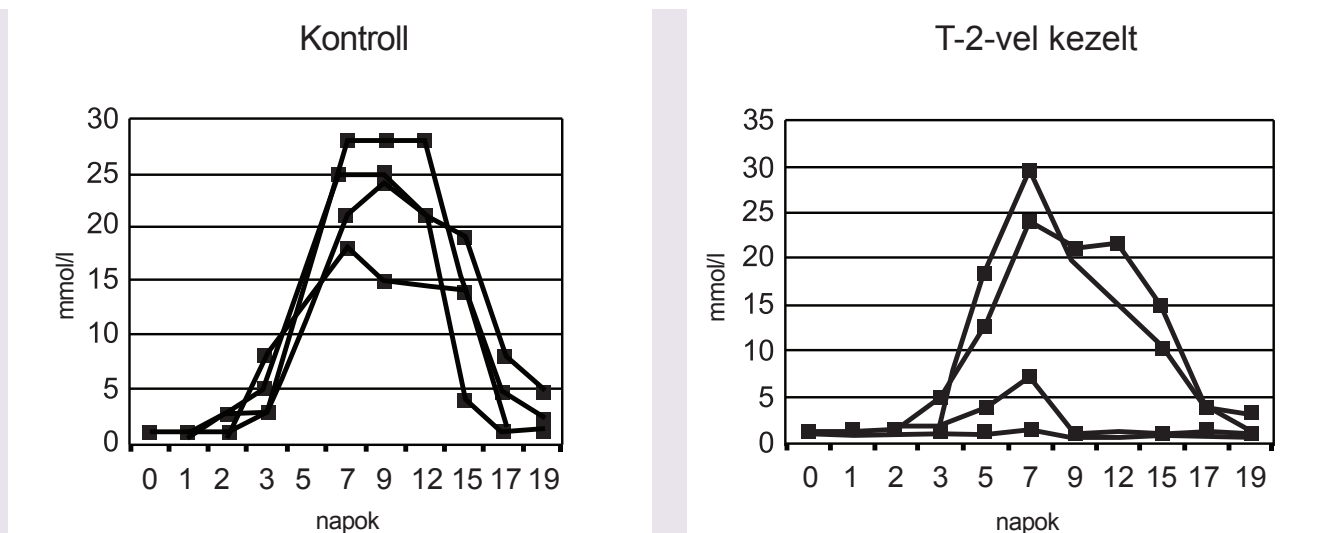
**A biotechnológiában a nyulat ellenanyagok és rekombináns fehérjék előállításához használják**

A biotechnológiában a nyulat bioreaktorként mono- és poliklonális ellenanyagok gyártásához és rekombináns fehérjék előállításához használják. Ennek oka, hogy egyfajta átmenetet képez a kis- és nagytestű állatok között, gyors az életciklusa, rövid a vemhességi ideje és nagy az alomszáma, viszonylag olcsó, és fejlett genomikai és proteomikai tudásunk van róluk. Fejlődéstanilag közelebb áll a főemlősökhöz, mint a valódi rágcsálók (35), ill. a nagyobb genetikai variabilitás (pontmutációk száma nagy) révén jobban modellezi a humán populációt (1). Ugyanakkor rendelkezésre állnak beltenyésztett és transzgenikus törzsek is (2).



**3. ÁBRA.** T-2 toxikózis nyomán kialakult lymphocytadepletio az ampulla ilei falában (A) és a csontvelőben (B) (GLÁVITS R. felvétele)

**FIGURE 3.** Depletion of lymphocytes from the wall of the ampulla ilei and from the bone marrow (Photo: R. GLÁVITS)



4. ÁBRA. Egészséges és T-2 toxinnal per os kezelt szűz nőstény nyulak vér-progeszteronprofilja GnRH-provokálás után (12)

FIGURE 4. Blood progesterone profile of healthy and T-2 toxin peroral exposed virgin female rabbits after GnRH-provocation (12)

## FERTŐZŐ BETEGSÉGEK

A nyúl az egyik legmegfelelőbb modellállat a gümőkór kutatására

A gümőkór nyúl-, tengerimalac- és egérmoddellen is jól tanulmányozható. A nyulak aerogén úton fertőzhető, immunválasz kialakul, nem fatális, de legalábbis nem túl gyors. Egyik modell sem tökéletes, de mérete miatt talán a nyúl a legalkalmasabb modellállat. Kizárólag ebben az állatfajban jelentkezik tüdőbeli üregképződés (kavitáció) is, és hasonlóan tokolódhat el a fertőzés mint az emberben (6). A különbség az, hogy a reaktiváció, az emberrel ellentétben, csak immunszuppresszió esetén lép föl (5). Az immunhiányos emberekre is veszélyes opportunistáknak is lehetséges modellállata a nyúl, és a súlyos klinikai tünetek (tüdőelváltozások) is kialakulnak (41).

A nyúl alkalmas modellje a legtöbb parazitológiai kutatásnak. Mesterséges, sőt természetes fertőződés jöhet létre számos emberi, ill. más állatfaj parazitáival, pl. kőrödzök: *Fasciola hepatica*; sertés: *Ascaris suum*; patkány: *Angiostrongylus cantonensis*; kutya: *Taenia pisiformis*; ember: *Schistosoma japonicum* (29, 39). Számos trópusi parazitafertőzés kiváló modellállata a nyúl (7).

## MIKOTOXINKUTATÁS

A nyúl – caecotrophiája miatti érzékenysége révén – nélkülözhetetlen alanya a mikotoxin-kutatásoknak

Caecotrophiája miatt a nyúl különösen érzékeny a mikotoxinokra (pl. T-2), ezért az ez irányú kutatások nélkülözhetetlen alanya mind nő-, mind hímivarban. A T-2 toxin erős toxicitása (nyúlban az LD<sub>50</sub> 5,6 mg/ttkg) sejt szinten gátolja a fehérjeszintézist, ezért legelőször az immunrendszer és a sárgatest hormontermelése károsodik (11, 12). A lépben (*Malpighi*-testek), a csontvelőben, az *ampulla ilei* falában és a csontvelőben lymphocytadepletio látható (3. ábra). GnRH-provokálásra szabálytalan progeszteron-vérszintek voltak mérhetőek (4. ábra), s a lapangó pasteurálás tüdőfolyamatok föllobbanása miatt elhullás is előfordult, s romlott az önkéntes takarmányfölvétel is. A mikotoxin kiválasztása a bélsárral, caecotrophfal és vizelettel, arányos volt a takarmány útján történt fölvétellel (13, 45). Emiatt a kevert bélsár T-2 toxin és metabolitjainak mérése gyors istál-lótesztnek is használható. A hímivar, beleértve a nemi hormonok termelését,

sőt még a hereműködést is, kevésbé érzékeny a T-2 toxinra, mint a nőivar nemi funkciói (26, 27). A utóbbi munkacsoport meghatározta baknyulakban a krónikus T-2 toxinbevitel NOEL (No Observed Adverse Effect Level) értékét, továbbá a spermatozoa, szeminális plazma és tesztoszterontermelés változásait.

## FÁJDALOM – ÁLLATJÓLLÉT

**Szigorú előírások rögzítik a kísérleti nyúl tartásának feltételeit**

Jóllehet az engedélyezett kutatások százalékos részvételi számában az egérnek és a patkánynak nagyobb a fölhasználási aránya, a kísérleti nyúl tartását és takarmányozását szigorú előírások rögzítik. Minden esetben természetes takarmányokkal (szénák) és granulátummal szabad csak etetni, a lisztes forma nem fajspecifikus számára. A szárazanyag energiakoncentrációja 10–12 MJ/kg emészthető energia (DE) legyen. A fehérjeszint szélesebb határok között (14–23%) mozoghat, mert a caecotroph fölvételével kompenzációra képes. Az emésztési rendellenességek megelőzésére nagyon fontos 14–15%, kétharmadában kis emészthetőségű rostot biztosítani. Száz gramm élősúlyra napi 10 ml ivóvizet igényel, az etetés történhet *ad libitum* (49). A környezeti hőmérséklet 15–21 °C, a páratartalom 45–65% között mozogjon. Az óránkénti teljes légcsere 15–20, nem több, mint 0,2 m/s légsebességgel. A nőivarúaknak 14–16, a bakoknak 8–10 óra világos napszak szükséges, a teremben 325–400, a ketrecben 40 lux a megengedett fényerő. Egy 4–5 kg-os nyúlnak (páros vagy csoportos tartásban) 0,28–0,37 m<sup>2</sup> alapterület és 40,5 cm minimális magasságú beltér szükséges. A 70 dB-nél nagyobb zajt, az 50 kHz-nél magasabb ultrahangot és a vibrációt alacsony szinten kell tartani, a hirtelen zajok ellen háttérzenével kell védekezni (34). A környezetgazdagítás kötelező: mélyalmos vagy pihenőpolccal, búvóhellyel ellátott ketrec, páros vagy csoportos tartás és a takarmány egy részét természetes formában (zöld, széna, mag, gyökgumós) kell adni (19). A nyúl esetleges fájdalmát, rossz közérzetét kimutató grimaszpontozási rendszert dolgoztak ki (23). Ez mind a haszon-, mind a laboratóriumi célból tartott állatok esetében alkalmazható. A rendszer lényege, hogy a fül állása, a szeme összehúzottsága, a pofák lelapultsága és a tapintószőrök állása alapján már korai szakaszban észre lehet venni a nyúl rossz közérzetét, megkeresni és kiküszöbölni a kiváltó okokat. Ezzel az állati jóllét magasabb foka biztosítható.

## IRODALOM

1. BŐSZE, Z. – HIRIPI, L. et al.: The transgenic rabbit as a model for human diseases and a source of biologically active recombinant proteins. *Transgen. Res.*, 2003. 12. 541–553.
2. BŐSZE, Z. – HOUEBINE, L. M.: Application of rabbits in biomedical research: a review. *World Rabbit Sci.*, 2006. 14. 1–14.
3. CALASANS-MAIA, M. D. – MONTEIRO, M. L. et al.: The rabbit as an animal model for experimental surgery. *Acta Cirúrg. Brasil.*, 2009. 24. 47–61.
4. CASTAÑEDA, S. – LARGO, R.: Bone mineral measurements of subchondral and trabecular bone in healthy and osteoporotic rabbits. *Skelet. Radiol.*, 2006. 35. 34–41.
5. DHARMADHIKARI, A. – NARDELL, E. A.: What animal models teach humans about tuberculosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2008. 39. 503–508.
6. DORMAN, S. E. – HATEM, C. L. et al.: Susceptibility to tuberculosis: clues from studies with inbred and outbred New Zealand White rabbits. *Infect. Immun.*, 2004. 72. 1700–1705.
7. FARAH, I. O. – NGOTHO, M. et al.: Animal models for tropical parasitic diseases. In: HAU J. – VAN HOOSIER, JR. G. L. (eds.): *Handbook of Laboratory Animal Science*. 2<sup>nd</sup> ed. Animal Models. III. Boca Raton. London–New York–Washington, 2002. 169–225.
8. FEKETE, S.: Animal models in experimental atherosclerosis: a critical review. *Acta Vet. Hung.*, 1993. 41. 3–9.
9. FEKETE S. – BOKORI J.: A fejadag rost- és fehérjeszintjének hatása a nyulak önkéntes caecotrophijára. *Magy. Állatorv. Lapja*, 1984. 39. 295–308.
10. FEKETE, S. – BOKORI, J.: The effect of the fiber and protein level of the ration upon the caecotrophy of rabbit. *J. Appl. Rabbit Res.*, 1985. 18. 68–71.
11. FEKETE, S. – HUSZENICZA, M. et al.: Effect of long-term feeding of sublethal quantities of T-2 toxin upon the ovarian activity of the rabbit. *J. Appl. Rabbit Res.*, 1992. 15. 583–593.
12. FEKETE, S. – HUSZENICZA, Gy.: Effect of T-2 toxin on ovarian activity and some metabolic variables of rabbits. *Lab. Anim. Sci.*, 1993. 43. 646–649.
13. FEKETE, S. – TAMÁS, J. et al.: Effect of T-2 toxin on feed intake, digestion and pathology of rabbits. *Lab. Anim. Sci.*, 1989. 39. 603–606.

14. FORSYTH, N. R. – ELDER, F. F. et al.: Lagomorphs (rabbits, picas and hares) do not use telomere-directed replicative aging in vitro. *Mech. Ageing. Dev.*, 2005. 126. 685–691.
15. FOX, R. R.: The rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) and research on aging. *Exp. Aging. Res.*, 1980. 6. 235–248.
16. GOODPASTURE, G. W.: Intranuclear inclusions in experimental herpetic lesion of rabbit. *Am. J. Pathol.*, 1925. 1. 1–9.
17. GRÜNEBERG, H.: *Animal Genetics and Medicine*. Hamish Hamilton Medical Books. London, 1947.
18. GWON, A.: The rabbit in cataract/IOL surgery. In: TSONIS, P. A. (ed.): *Animal models in eye research*. Elsevier, 2008. 184–204.
19. HAWKINS, P. – HUBRECHT R. et al.: *Refining rabbit care. A resource for those working with rabbits in research*. RSPCA-UFAW. Horsham–Wheatthampstead, 2008. 1–26.
20. HÖRNICKE, H.: Rhythmische Vorgaenge im Verdauungssystems des Kaninchens. *Biology of Rabbits – Aspects of Using Model Animals*. Wilhelm-Pick Univ. Rostock. Sektion Tierproduktion. 1986. 170–176.
21. JILGE, B.: Zur chronobiologischen Charakterisierung des Kaninchens 1–2. *Biology of Rabbits – Aspects of Using Model Animals*. Wilhelm-Pick Univ. Rostock. Sektion Tierproduktion. 1986. 176–191.
22. KANG, S. J. – GROSSNIKLAUS, H. E.: Rabbit model of retinoblastoma. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011. 394. 730.
23. KEATING, S. C. J. – THOMAS, A. A. et al.: Evaluation of EMLA cream for preventing pain during tattooing of rabbits: Changes in physiological, behavioural and facial expression responses. *PLoS One*, 2012. 7 (9). e44437.
24. KONDO, M. – SAKAI, T. et al.: Generation of a transgenic rabbit model of retinal degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2009. 50. 1371–1377.
25. KÓNYA, J. – MOLNÁR, S. et al.: Severity of carotid atherosclerosis unrelated to Chlamydia pneumoniae infection in acute ischemic stroke patients: a clinicopathological study. *Cerebrovasc. Dis.*, 2008. 25. 170–175.
26. KOVÁCS, M. – TORNYOS, G. et al.: Subsequent effect of subacute T-2 toxicosis on spermatozoa, seminal plasma and testosterone production in rabbits. *Animal*, 2011. 5. 1563–1569.
27. KOVÁCS, M. – TORNYOS, G. et al.: Effect of chronic T-2 toxin exposure in rabbit bucks, determination of the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL). *Anim. Reprod. Sci.*, 2013. 137. 245–252.
28. LAVERTY, S. – GIRARD, C. A. et al.: The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rabbit. *Osteoarthritis. Cartilage*, 2010. 18. S80–S92
29. LEBEDEV, L. B.: Aspects of evolutionary parasitology. *Folia Parasitol.*, 1982. 29. 97–105.
30. MAPARA, M. – THOMAS, B. S. – BHAT, K. M.: Rabbit as an animal model for experimental research. *Dental Res. J.*, 2012. 9. 111–118.
31. MASORO, E. J.: Animal models in aging research. In: SCHNEIDER, E. L. – ROWE, J. W.: *Handbook of the biology of aging*. Academic Press. New York, 2010. 72–96.
32. MINUTI, A. – BANI, P. et al.: Metabolic and biochemical changes in plasma of the periparturient does with different litter size. *Animal*, 2015. 9. 614–621.
33. NICHELMANN, M.: Genese und Bedeutung von Biorhythmen. *Biology of Rabbits – Aspects of Using Model Animal*. Wilhelm-Pick Univ. Rostock. Sektion Tierproduktion, 1996. 164–170.
34. NRC: *Guide for the care and use of laboratory animals*. 8<sup>th</sup> ed. National Academic Press. Washington, D. C., 2011. 113–154.
35. O'BRIEN, S. J. – MENOTTI-REYMOND, M. et al: The promise of comparative genomics in mammal. *Science*, 1999. 286. 4458–4481.
36. PASTEUR, L.: 1884. In: ADAMS, B. – LARSON, J.: *Legislative History of the Animal Welfare Act. Introduction*. USDA. NAL. Animal Welfare Information Center, 2015 (without page number).
37. PETA (People for the Ethical Treatment of Animals): *Rabbits in laboratories*. <http://www.peta.org/issues/animals-used-for-experimentation/rabbits-laboratories> (Retrieved: 2015. 03. 17.)
38. POOLE, R. – BLAKE, S. et al.: Recommendations for the use of preclinical models in the study and treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis. Cartilage*, 2010. 18 (Suppl. 3), S10–S16.
39. SALIM, A-M. – ISMAEL, A. B.: Several immunological parameters in rabbit kittens born to Schistosomiasis japonicum-infected mothers. *Open J. Immunol.*, 2014. 4. 76–82.
40. SAWIN, P. B. – GLICK, D.: Atropinesterase, a genetically determined enzyme in the rabbit. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1943. 29. 55–59.
41. SHELDON, W. H.: Experimental pulmonary *Pneumocystis carini* infection in rabbits. *J. Exp. Med.*, 1959. 110. 147–160.
42. SPARKS, L. D.: Cholesterol, copper, and accumulation of thioflavine S-reactive Alzheimer's-like amyloid beta in rabbit brain. *J. Mol. Neurosci.*, 2004. 24. 97–104.
43. SZENDRŐ, Zs. és mtsai. 2003–2014: Nyúltenyésztési Tudományos Nap: Kaposvár kiadványai.
44. TROCINO, A. – FILIOU, E. et al.: Effect of floor type, stocking density, slaughter age and gender on productive and qualitative traits of rabbits reared in collective pens. *Animal*, 2015. 9. 855–861.
45. VÁNYI, A. – BATA, Á. et al.: Study on the metabolism and excretion of T-2 toxin, a trichothecene fusariotoxin, in rabbit. *Acta Vet. Hung.*, 1988. 36. 213–220.
46. VIGNOZZI, L. – FILIPPI, S. et al.: Tadalafil effect on metabolic syndrome-associated bladder alterations: an experimental study in a rabbit model. *J. Sex. Med.*, 2014. 11. 1159–1172.
47. WALLACH, D. – KANG, T-B. – KOVALENKO, A.: Concepts of tissue injury and cell death in inflammation: a historical perspective. *Nature Rev. Immunol.*, 2014. 14. 51–59.
48. WILSON, K. M. – CORNER, G. W.: The results of the rabbit ovulatory test in the diagnosis of pregnancy. *Am. J. Obster. Gynecol.*, 1931. 22. 513–519.
49. WOLFENSOHN, S. – LLOYD, M.: *Handbook of laboratory animal management and welfare*. 4<sup>th</sup> ed. Wiley-Blackwell. Chichester-Ames. 2013. 51–76.
50. WOODRUFF-PAK, D. S.: Animal Models of Alzheimer's Disease: Therapeutic Implications. *Medicine, Clin. Neurol. Intern. Med.*, 2008. 15. 507–521.
51. ZAHN, G. – VOLK, K. et al.: Assessment of the integrin  $\alpha 5\beta 1$  antagonist JSM6427 in proliferative vitreoretinopathy using in vitro assays and rabbit model of retinal detachment. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010. 5. 1028–1035.

Közlésre érkező: 2015. máj. 4.