

Állatorvostudományi Egyetem
Állatorvostudományi Doktori Iskola

**A butirát epigenetikus hatása brojlercsirkék
intesztinális és extraintesztinális szöveteire**

PhD értekezés tézisei

Kulcsár Anna

2019

Témavezetők és témabizottsági tagok:

.....

Dr. Neogrady Zsuzsanna, CSc

Állatorvostudományi Egyetem

Élettani és Biokémiai Tanszék, Biokémiai Osztály

Témavezető

.....

Dr. Csikó György, CSc

Állatorvostudományi Egyetem

Gyógyszertani és Méregtani Tanszék

Társ-témavezető

Dr. Korinna Huber, Univ.-Prof.

Institute of Animal Science

University of Hohenheim

Témabizottsági tag

Dr. Farkas Orsolya, PhD

Állatorvostudományi Egyetem

Gyógyszertani és Méregtani Tanszék

Témabizottsági tag

.....

Kulcsár Anna

1. Bevezetés

Az illó zsírsavak között a négy szénatomos butirát különösen széles biológiai aktivitással rendelkezik, melyet elsősorban epigenetikus és receptormediált úton fejt ki. Madarakban és monogasztrikus emlősökben legnagyobb mennyiségben a vastagbélben keletkezik bakteriális fermentáció útján, s így a béltraktusban igen jelentős szereppel bír a prokarióta és eukarióta sejtek vonatkozásában egyaránt, mivel hírvivő molekulaként szimbiotikus egyensúlyt tart fenn a vastagbél mikrobiális közössége és a gazdaszervezet között. A bélben kifejtett hatásain túl a butirát a bélcsatornából felszívódva a portális és a szisztémás keringéssel különböző szervekhez, szövetekhez is eljuthat, ahol szintén széleskörű aktivitással rendelkezik.

Epigenetikus és receptormediált hatásain keresztül a butirát képes egyes fehérjék expresszióját megváltoztatni. Így többek között befolyással lehet a mikroszomális citokróm P450 (CYP) enzimek funkciójára is, melyek a xenobiotikumok biotranszformációjának első fázisú oxidatív reakcióit katalizálják, ezáltal fontos szerepet játszanak a gyógyszerek és egyéb testidegen anyagok metabolizmusában. A CYP enzimek elsősorban a májsejtek endoplazmatikus retikulumában fejeződnek ki, de jelentős számban megtalálhatóak a bélnyálkahártyában is, ahol főleg a szájon át a szervezetbe kerülő xenobiotikumok számára elsődleges barriert képezve jelentősen befolyásolni tudják azok biológiai hozzáférhetőségét, és ezáltal toxicitását is.

A butirát egyes enzimek aktivitásának megváltoztatásán kívül, bizonyos hormonok termelődésére, ill. funkciójára is hathat. Mivel az inzulin homeosztázis szintén nagyban befolyásolható a jelátviteli út egyes elemeinek epigenetikus és receptormediált úton történő szabályozásával, a butirát szerepe ez esetben is felmerülhet. Az inzulin a szénhidrát- és lipidanyagcserén túl a fehérjeszintézisnek és a növekedésnek is az egyik legfontosabb regulátora, így a különböző takarmányozási faktorok inzulintermelésre és inzulin jelpályára gyakorolt direkt vagy indirekt (bélbéli butiráttermelés fokozása általi) befolyása különös jelentőséggel bírhat brojlercsirkében is. Az inzulin hasnyálmirigyből való felszabadulását többek között a vékony- és vastagbélben termelődő inkretin hormonok befolyásolják. Az inkretin hormonok működési mechanizmusa eddig főleg rágcsáló modellek esetében ismert, háziállatok tekintetében nagyon kevés adat áll rendelkezésre. Mivel a madarak szénhidrát-anyagcseréje több ponton eltér az emlősökétől, az inzulinválasztás szabályozásának vizsgálata brojlercsirkében mind elméleti, mind gyakorlati szempontból különösen fontos.

Azt, hogy a butirát számos potenciális hatása közül melyik milyen mértékben nyilvánul meg, elsősorban a butirát bélbéli és plazmában előforduló aktuális koncentrációja határozza meg. E

koncentrációk viszont elsősorban attól függnnek, hogy milyen mennyiségű butirát keletkezik a vastagbélben, illetve milyen formájú és mennyiségű butirátot, mennyi időn keresztül juttatunk be az állati szervezetbe. Ezért kísérleteink során célul tűztük ki, hogy takarmányozási faktorokkal befolyásoljuk a caecalis butirátképződést, valamint védett és nem védett butirátot juttatunk különböző módon és időtartamban *per os* az állatok szervezetébe. Ezután mérjük a béltartalom és a vérplazma butirátkoncentrációit, és vizsgáljuk, hogy a kialakuló intesztinális és extraintesztinális hatások az aktuális butirátkoncentrációkkal összefüggésbe hozhatók-e. A butirát hatását mind gyakorlati, mind elméleti megközelítésből kívántuk vizsgálni. A baromfitakarmányozásban is alkalmazott takarmánykiegészítőkkel és a caecalis butirátképződés fokozásával a gyakorlatban is használt butirátkezelés hatásaira voltunk kíváncsiak, míg a butirát beadását begyszondán keresztül végezve egy olyan modellt kívántunk kialakítani, melyben a butirát potenciális hatásait és azok mechanizmusát tudtuk vizsgálni.

PhD munkám alapját három nagyobb kísérlet alkotja:

A **hosszútávú – etetési kísérletben** a butirát felszívódását és eloszlását, a duodenális CYP enzimek aktivitására, valamint az inzulin homeosztázisra kifejtett hatását vizsgáltam, az inzulin jelátviteli út egyes tagjainak expresszióján keresztül. Ebben a kísérletben a butirátkezelést a baromfitakarmányozásban is használt formában alkalmazva a gyakorlati megközelítést képviseltem.

A **középtávú – többszöri bólusos kísérletben** a butirátnak az inzulin homeosztázisra kifejtett hatását vizsgáltam, az inzulin jelátviteli út egyes tagjainak expresszióján keresztül.

Végül, a **rövidtávú – egyszeri bólusos kísérletben** a butirátnak az inzulin homeosztázisra kifejtett hatását az inkretin hormonok termelődésének mérése révén vizsgáltam. Ez utóbbi két kísérletben a butirát kezelést begyszondán keresztül, modell rendszerben alkalmazva az elméleti megközelítést képviseltem.

2. Az értekezés célkitűzései

Jelen PhD munka legfőbb célkitűzései az alábbi pontokban foglalhatók össze:

- Ad 1,** A takarmánykiegészítőként alkalmazott és mikrobiális úton keletkezett butirát bélbeli felszabadulásának és a portális, valamint szisztémás keringésbe való felszívódásának tanulmányozása brojlercsirkében.
- Ad 2,** A takarmánykiegészítőként alkalmazott és mikrobiális úton keletkezett butirát egyes, bélnyálkahártyában található CYP enzimek aktivitására gyakorolt hosszútávú hatásának vizsgálata brojlercsirkében.
- Ad 3,** (a) A takarmánykiegészítőként alkalmazott és mikrobiális úton keletkezett butirát hosszútávú hatásának vizsgálata az inzulin jelátviteli út egyes tagjainak fehérje expressziójára brojlercsirkében.
(b) A többszöri bólusos butirát kezelés középtávú hatásának vizsgálata az inzulin jelátviteli út egyes tagjainak fehérje expressziójára brojlercsirkében.
- Ad 4,** Az egyszeri bólusos butirát kezelés inkretin hormonok termelődésére gyakorolt rövidtávú hatásának összehasonlító vizsgálata brojler csirkében és nyúlban.

3. Anyag és módszer

3.1. Hosszútávú – etetési kísérlet

Hosszútávú – etetési kísérletünkben Ross 308 brojlercsirkéket etettünk napos kortól vágási korig (42 nap) két különböző, kukorica alapú (KA), illetve búza alapú (BA) takarmánnyal, ez utóbbit xilanáz és glükánáz enzimekkel egészítettük ki. A BA takarmány magasabb oldható nem keményítő poliszacharid (NSP) tartalma a kiegészítő enzimek segítségével szubsztrátként szolgálhat a caecalis bakteriális fermentáció számára, így serkentheti a butirát termelődését a caecumban. Mindkét takarmánynál (KA és BA) alkalmaztunk nem védett butirát takarmánykiegészítést két különböző dózisban (1,5 g/tak.kg és 3 g/tak.kg), illetve védett butirát takarmánykiegészítést (mikrokapszulázott forma, ButiPEARL 0,2g/tak.kg). A nem védett butirát alacsonyabb dózisa, illetve a védett butirát koncentrációja megfelelt a baromfitakarmányozásban alkalmazott dózisoknak, míg a magasabb dózisu nem védett butirát takarmánykiegészítéssel a butiráthatás dóziszfüggését kívántuk vizsgálni. A KA és BA kontroll csoportok takarmánya nem tartalmazott butirátkiegészítést. A fentebb leírt etetési rendszer alapján nyolc kezelési csoportra osztottuk az állatokat (n=22/csoport): KA és BA takarmány kiegészítve alacsonyabb, illetve magasabb dózisu nem védett butiráttal, védett butiráttal, illetve butirátkiegészítés nélkül (kontroll).

Az állatok 42 napos korukban kerültek levágásra mintavételezés céljából.

A különböző alkalmazási formákból eredő butirát felszívódásának és eloszlásának vizsgálata céljából béltartalom-mintákat vettünk (n=10/csoport) a duodenumból, az ileumból és a caecumból, illetve vérplazma-mintákat (n=6/csoport) a portális keringésből (*vena gastropancreaticoduodenalis*, *vena mesenterica communis*) és a szisztémás keringésből (*vena brachialis*). A béltartalom és a vérplazma butirátkoncentrációját gázkromatográfiás módszerrel mértük.

A duodenumból nyálkahártya-kaparék mintákat is vettünk, melyekből az intesztinális CYP1A4/5, CYP2H2 és CYP3A37 aktivitást a mikroszóma frakció differenciáló centrifugálással történő elkülönítése után lumineszcens módszer segítségével határoztuk meg.

Az inzulin homeosztázis vizsgálata céljából a *vena brachialis*ből (n=6/csoport) a glükózkoncentrációt kolorimetriás, az inzulinkoncentrációt ELISA módszerrel mértük, valamint máj, vázizom és szubkután zsírszövet mintákból (n=6/csoport) az inzulin jelátviteli út egyes tagjainak (IR β , mTOR, PKC ζ) fehérje expresszióját Western Blot módszerrel határoztuk meg.

3.2. Középtávú – többszöri bólusos kísérlet

Középtávú – többszöri bólusos kísérletünkben a butirátkezelést modell rendszerben alkalmaztuk. A kísérletben résztvevő Ross 308 brojlercsirkék (n=10/csoport) éjszakai takarmánymegvonás után begyszondán keresztül napi egyszeri bólusban kapták a nem védett butirátkezelést (0,25 g/ttkg – mely megegyezik a baromfitakarmányozásban takarmánykiegészítőként használt napi dózissal) öt napon keresztül az intenzív növekedésük időszakában, 20 és 24 napos koruk között. A kontroll állatok azonos mennyiségű desztillált vizet kaptak begyszondán keresztül.

Középtávú kísérletünkben a butirát inzulin homeosztázisra kifejtett hatását vizsgáltuk. Ennek érdekében az utolsó kezelést követően vérplazma-mintákat vettünk a *vena brachialis*ből, melyekből a butirátkoncentráció mellett a glükóz- és inzulinkoncentrációt határoztuk meg kolorimetriás, illetve ELISA módszerrel. Az inzulin jelátviteli út egyes fehérjéinek (IR β , mTOR, PKC ζ , PI3K) expresszióját Western Blot módszerrel vizsgáltuk májszövetből, vázizomszövetből, szubkután és abdominális zsírszövetből.

3.3. Rövidtávú – egyszeri bólusos kísérlet

Rövidtávú – egyszeri bólusos kísérletünkben szintén modell rendszert alkalmaztunk. A középtávú kísérlethez hasonlóan Ross 308 brojlercsirkéket, illetve összehasonlítás céljából Pannon fehér nyulakat (n=7/csoport) kezeltünk nem védett butiráttal begyszondán/gyomorszondán keresztül egy éjszakán át tartó takarmánymegvonás után. Rövidtávú vizsgálatunkban egy alacsonyabb (0,25 g/ttkg) és egy magasabb (1,25 g/ttkg) butirát dózist is alkalmaztunk, mellyel a butiráthatás dóziszüggését kívántuk vizsgálni. A kontroll állatok azonos mennyiségű fiziológiás sóoldatot kaptak. A kezeléskor a brojlercsirkék 21, míg a Pannon fehér nyulak 49 naposak voltak (az intenzív növekedés időszaka).

Ebben a kísérletben a butirát inzulin homeosztázisra gyakorolt hatását az inkretin hormonok termelődésén keresztül vizsgáltuk. Csirkék esetében a *vena brachialis*ből, nyulak esetén a marginális fülvénából vettünk vérplazma-mintákat közvetlenül a kezelés előtt, illetve utána 10, 30 és 60 perccel. A plazma glükózkoncentrációját kolorimetriás módszerrel mértük, míg az inzulin és az inkretin hormonok (GIP, GLP-1) koncentrációjának meghatározására ELISA módszert alkalmaztunk.

4. Eredmények és megbeszélés

4.1. A butirát felszívódása és eloszlása

Eredményeink szerint a nem védett butirát nagy része már a vékonybél előtt, a bélcsatorna proximális szakaszából felszívódik, ugyanis sem az alacsonyabb, sem a magasabb dózis nem emelte szignifikánsan a butirátkoncentrációt egyik vizsgált bélszakaszban sem (duodenum, ileum, caecum). Ezzel szemben a védett butirát mikrokapszulázott formája megvédi azt a korai felszívódástól, így az csak a későbbi bélszakaszokban szabadul és szívódik fel. Kísérletünkben a védett butirát takarmánykiegészítés szignifikánsan növelte a butirát koncentrációt az ileumban. A caecum-beli butirátkoncentrációra a búza alapú takarmány etetésének volt szignifikáns hatása. Ez alátámasztja az előzetes hipotézisünket, mely szerint a búza alapú takarmány magasabb oldható NSP-tartalma xilanáz és glükánáz enzimek által oligoszacharidokká lebontva szubsztrátként szolgálhat az intenzív mikrobiális butiráttermelés számára brojlercsirkék vastagbelében.

A portális keringésben a *vena gastropancreaticoduodenalis*ban a nem védett butirát takarmánykiegészítés magasabb dózisa és a búza alapú takarmány eredményezett szignifikánsan magasabb butirátkoncentrációt. A *vena mesenterica communis*ban a nem védett butirát magasabb dózisa, a védett butirát takarmánykiegészítés és a búza alapú takarmány etetése egyaránt növelte a butirátkoncentrációt. A kapott eredmények jól magyarázhatóak a vizsgált vénák anatómiai elhelyezkedésével: A *vena gastropancreaticoduodenalis* elsősorban a begy és a duodenum irányából gyűjti össze a kapillárisokat, ahonnan feltételezhetően a nem védett butirát nagy része felszívódik, míg a *vena mesenterica communis* főleg a vékonybél későbbi szakaszaiból és a vastagbél felől, a védett butirát és az endogén termelődött butirát felszívódási helyéről gyűjti az ereket. A szisztémás keringés (*vena brachialis*) butirát koncentrációja a hosszútávú etetéses kísérletben csak a nem védett butirát magasabb dózisának intenzívebb hatására növekedett szignifikánsan, illetve hasonló eredményt kaptunk a szintén intenzív kezelésnek tekinthető középtávú – többszöri bólusos kísérletben.

A különböző formában alkalmazott butirát általunk leírt felszívódási és eloszlási mintázata igen nagy jelentőséggel bír, hiszen nagyban meghatározza a butirát biológiai aktivitásának kifejeződését a bélcsatornában és felszívódva az extraintesztinális szövetekben egyaránt.

4.2. Intesztinális hatás: A butirát hatása a duodenális CYP enzimek aktivitására

A butirát intestinális hatásai közül a duodenum nyálkahártyájában található CYP enzimek aktivitására kifejtett hatását vizsgáltuk. Az intestinális CYP1A4/5 és CYP2H2 enzimek aktivitását szignifikánsan növelte a magasabb dózisú nem védett butirát takarmánykiegészítés és a búza alapú takarmány. Ezen eredmények szintén összefüggésbe hozhatók a butirát felszívódásával és eloszlásával. Habár a nem védett butirát takarmánykiegészítés szignifikánsan nem emelte a duodenumban mért butirátkoncentrációt, feltételezhető, hogy a bélnyálkahártyához kis mennyiségben eljutva és felszívódva befolyásolhatja az ott található CYP enzimek működését. A búza alapú takarmány hatására megnövekedett mennyiségű caecalis butirát a portális keringéssel eljuthat a proximális bélszakaszokhoz, ahol bazolaterális oldalról képes a duodenum hámsajtjeiben található CYP enzimeket stimulálni. Emellett a búza alapú takarmány egyéb paraméterei (illő zsírsavak, hosszú szénláncú zsírsavak, aminosavak) szintén szerepet játszhatnak a takarmány-hatás kialakulásában. Az intestinális CYP enzimek legfontosabb szerepe, hogy egy elsődleges barriert képeznek a szájon át a szervezetbe jutó xenobiotikumok számára, ezáltal működésük befolyásolhatóságának állategészségügyi és élelmiszerbiztonsági jelentősége van.

4.3. Extraintesztinális hatás: A butirát hatása az inzulin jelátviteli út fehérjéire

A hosszútávú etetési kísérletünkben hat hetes csirkéket vizsgálva a takarmány típusának volt a legjelentősebb hatása az inzulin homeosztázisra: a búza alapú takarmány növelte az IR β és az mTOR fehérje expresszióját a májban, illetve az mTOR és a PKC ζ fehérje expresszióját a szubkután szírszövetben. A májbeli IR β expressziójára az alacsonyabb dózisú nem védett butirát takarmánykiegészítés is stimuláló hatással bírt. A vérplazma paramétereket vizsgálva hosszútávú – etetési kísérletünkben azt találtuk, hogy míg a búza alapú takarmány szignifikánsan csökkentette a vérplazma inzulinkoncentrációját, addig a glükózkoncentráció nem különbözött egyik kezelési csoportban sem. Habár a madarak szöveteinek inzulinérzékenysége kisebb, mint az emlősöké, eredményeink alapján feltételezhető, hogy a búza alapú takarmánnyal etetett állatok szöveteiben nagyobb mennyiségben expresszálandó inzulin jelpálya fehérjék szerepet játszhatnak az alacsonyabb inzulin koncentráció ellenére is állandó vércukorszint fenntartásában.

A középtávú – többszöri bólusos kísérletünkben, ahol a három hetes brojlercsirkék öt napon át, napi egyszer, begyszondán keresztül bólusban kapták a napi nem védett butirát adagjukat, a kezelésnek jóval kifejezettebb, szövetspecifikus hatása volt az állatok inzulin homeosztázisára. A

bólusos butirátkezelés csökkent IR β expressziót eredményezett májban, a szubkután és abdominális zsírszövetekben, de növelte az IR β expressziót az izomszövetben. Ez utóbbi hatás a vázizomzat inzulinérzékenységének butirát kiváltotta szelektív növekedését mutatja, amelynek termelésélettani szempontból is nagy jelentősége lehet. Az mTOR expressziója alacsonyabbnak bizonyult a kezelt csoportban a kontroll csoporthoz képest a májban és a szubkután zsírszövetben, míg a PI3K fehérje expresszióját a bólusos butirátkezelés csak a májban csökkentette. A butirát többszöri bólusos alkalmazása szignifikánsan növelte az vérplazma inzulin- és glükózkoncentrációját is. Eredményeink rávilágítanak, hogy a butirát alkalmazási formája jelentősen meghatározhatja a butirát hatásának kifejeződését. A butirát bólusos alkalmazása során sokkal nagyobb mértékű és részben eltérő irányú hatást tapasztalunk az inzulin jelátviteli út fehérjéinek expressziójában, mint a hosszútávú – etetési kísérletben. Emellett, az intenzív növekedés szakaszában (20-24 nap) amikor az inzulinnek a legnagyobb szerepe lehet a növekedés szabályozásában, a brojlercsirkék sokkal érzékenyebbek mutatkoztak a butirátkezelésre. Az inzulin jelátviteli út, illetve a butiráthatás vizsgálatának csirkében elméleti jelentősége is van, hiszen a madarak magasabb vércukor- és alacsonyabb inzulin-koncentráció mellett folyó szénhidrát-anyagcseréjének szabályozása máig kevésbé ismert.

4.4. Extraintesztinális hatás: A butirát hatása az inkretin hormonokra

A rövidtávú – egyszeri bólusos kísérletünkben a nem védett butirát egyszeri begy-, illetve gyomorszondán keresztül történő alkalmazása mind három hetes csirkékben, mind hét hetes nyulakban szignifikánsan csökkentette a vérplazma GIP koncentrációját 30, illetve 60 perccel a kezelést követően. Csirkében a magasabb dózisú nem védett butirátkezelésnek, míg nyúlban az alacsonyabb dózisnak volt szignifikáns hatása. A plazma GLP-1-, glükóz- és inzulin-koncentrációja egyik fajban sem változott az alacsonyabb és a magasabb dózisú butirát kezelés hatására sem. Eredményeink eltérnek a rágcsálókra vonatkozó korábbi irodalmi adatoktól, mely szerint a butirátkezelés egérben az inzulin és mindkét inkretin hormon termelődését serkentette. Ez azt sugallja, hogy az inkretin hormonok szabályozásában még emlősökön belül is faji eltérések lehetnek. Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a butirát képes befolyásolni az inkretin hormonok termelődését, és így az inkretin és inzulin homeosztázis fajtól függő befolyásolásán keresztül új utakat jelenthet az anyagcsere és a növekedés endokrin szabályozásának nutritív úton történő befolyásolásában.

Eredményeink azt mutatják, hogy a caecalis butiráttermelés fokozásának és a butirát különböző módokon történő adagolásának egyaránt fontos szerepe lehet a baromfitakarmányozásban. A biológiai aktivitás helyét és módját nagy mértékben meghatározhatják az eltérő alkalmazási formák, de megállapíthatjuk, hogy mind a megnövekedett caecalis butiráttermelés, mind a szájon át (akár takarmánykiegészítőként, akár begyszondán keresztül) alkalmazott butirátkezeléseknek jelentős intesztinális és extraintesztinális hatásai lehetnek brojlercsirkében.

5. Új tudományos eredmények

Ad 1, A butirát különböző alkalmazási formái a bélcsatorna eltérő szakaszaiból szívódnak föl brojlercsirkében. A védett butirát takarmánykiegészítés (0,2 g/takarmány kg) az ileumban, míg az NSP-bontó enzimekkel kiegészített búza alapú takarmány (a vastagbélben zajló intenzívebb mikrobiális butiráttermeléssel összefüggésben) a caecumban eredményez magasabb butirátkoncentrációt. A vérplazma butirátkoncentrációja a portális keringésben a magasabb dózisú nem védett butirát (3 g/takarmány kg), a védett butirát takarmánykiegészítés és a búza alapú takarmány etetése hatására egyaránt növekszik, a szisztémás keringésben azonban csak a magasabb dózisú nem védett butirát takarmánykiegészítés és a nem védett butirát bólusban történő alkalmazása (0,25 g/testtömeg kg 5 napon át) emelik a plazma butirátkoncentrációját.

Ad 2, Mind a takarmánykiegészítőként alkalmazott, mind a vastagbélben mikrobiális fermentációval keletkezett butirát képes megváltoztatni egyes duodenális citokróm P450 (CYP) enzimek aktivitását. A CYP1A4/5 és a CYP2H2 aktivitása hat hetes brojlercsirkék esetén szignifikánsan növekszik a magasabb dózisú nem védett butirát takarmánykiegészítés (3 g/takarmány kg) és az NSP-bontó enzimekkel kiegészített búza alapú takarmány hatására.

Ad 3, A butirát képes befolyásolni a brojlercsirkék inzulin homeosztázisát. Hat hetes csirkékben az NSP bontó enzimekkel kiegészített búza alapú takarmány növeli az IR β és az mTOR expresszióját a májban, illetve az mTOR és a PKC ζ expresszióját a zsírszövetben. Három hetes állatoknál a nem védett butirát bólusban történő alkalmazása (0,25 g/testtömeg kg 5 napon át) csökkenti az IR β , a PI3K és az mTOR expresszióját a májban, illetve az IR β és az mTOR expresszióját a zsírszövetben, azonban növeli az IR β expresszióját vázizomban.

Ad 4, A butirát mind brojlercsirkében, mind nyúlban hatással lehet az inkretin hormonok termelődésére. Az egyszeri bólusos nem védett butirátkezelés három hetes csirkékben magasabb dózisban (1,25 g/testtömeg kg), míg hét hetes nyulaknál alacsonyabb dózisban (0,25 g/testtömeg kg) csökkenti a plazma GIP koncentrációját.

6. Saját tudományos közlemények

6.1. Az értekezés témájában megjelent tudományos közlemények:

Gábor Mátis, Anna Kulcsár, Máté Mackei, Janka Petrilla, Zsuzsanna Neogrády

Comparative study on the modulation of insulin and incretin homeostasis by butyrate in chickens and rabbits

PLOS ONE 13(10): e0205512, 2018.

Anna Kulcsár, Gábor Mátis, Andor Molnár, Janka Petrilla, László Wágner, Hedvig Fébel, Ferenc Husvéth, Károly Dublec, Zsuzsanna Neogrády

Nutritional modulation of intestinal drug-metabolizing cytochrome P450 by butyrate of different origin in chicken

RESEARCH IN VETERINARY SCIENCE 113 pp 25-32, 2017.

Anna Kulcsár, Gábor Mátis, Andor Molnár, Janka Petrilla, Ferenc Husvéth, Korinna Huber, Károly Dublec, Zsuzsanna Neogrády

Effects of butyrate on the insulin homeostasis of chickens kept on maize- or wheat- based diets

ACTA VETERINARIA HUNGARICA 64:(4) pp. 482-496, 2016.

Kulcsár Anna, Mátis Gábor, Kulcsárné Petrilla Janka és Neogrády Zsuzsanna

A bélnyálkahártya szerepe a xenobiotikumok metabolizmusában, különös tekintettel a citokróm P450 enzimrendszerre. Irodalmi áttekintés (The role of intestinal mucosa in the metabolism of xenobiotics with particular regard to the cytochrome P450 enzyme system. Literature review)

MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA 138:(4) pp. 243–250, 2016.

Gábor Mátis, Anna Kulcsár, Vanessa Turowski, Hedvig Fébel, Zsuzsanna Neogrády, Korinna Huber

Effects of oral butyrate application on insulin signaling in various tissues of chickens

DOMESTIC ANIMAL ENDOCRINOLOGY 50: pp. 26-31, 2015.

Gábor Mátis, Péter Lengyel, Anna Kulcsár, Janka Kulcsárné Petrilla, Zsuzsanna Neogrády

A szénhidrát-anyagcsere és az inzulin-homeosztázis sajátosságai csirkében. Irodalmi összefoglaló (Special characteristics of carbohydrate metabolism and insulin homeostasis in chicken. Literature review)

MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA 136:(6) pp. 342–349, 2014.

6.2. *Az értekezés témáján kívül megjelent tudományos közlemények:*

- Janka Petrilla, Gábor Mátis, Anna Kulcsár, Petra Talapka, Enikő Bíró, Máté Mackei, Hedvig Fébel, Zsuzsanna Neogrády
Effect of dietary cereal type, crude protein and butyrate supplementation on metabolic parameters of broilers.
ACTA VETERINARIA HUNGARICA, 66(3):408-52, 2018.
- Kurucz Ádám, Nagy Csaba, Kulcsár Anna, Neogrády Zsuzsanna, Mátis Gábor
Méregtelenítő folyamatok vizsgálata vadon élő állatfajokban. Investigations of detoxifying processes in wild animal species
MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA, 140:(9) pp. 551-562, 2017.
- Gábor Mátis, Anna Kulcsár, Janka Petrilla, Petra Talapka, Zsuzsanna Neogrády
Porcine hepatocyte-Kupffer cell co-culture as an in vitro model for testing the efficacy of anti-inflammatory substances
JOURNAL OF ANIMAL PHYSIOLOGY AND ANIMAL NUTRITION, 101, pp. 201-207, 2017.
- Gábor Mátis, Anna Kulcsár, Janka Petrilla, Katalin Hermándy-Berencz, Zsuzsanna Neogrády
Feed-drug interaction of orally applied butyrate and phenobarbital on hepatic cytochrome P450 activity in chickens
JOURNAL OF ANIMAL PHYSIOLOGY AND ANIMAL NUTRITION 100, pp. 637–642, 2016.
- Ákos Kenéz, Anna Kulcsár, Franziska Kluge, Idir Benbelkacem, Kathrin Hansen, Lena Locher, Ulrich Meyer, Jürgen Rehage, Sven Dänicke, Korinna Huber
Changes of Adipose Tissue Morphology and Composition during Late Pregnancy and Early Lactation in Dairy Cows
PLOS ONE 10:(5) e0127208, 2015.
- Mátis Gábor, Hatala Patrícia, Kulcsár Anna, Kulcsárné Petrilla Janka, Neogrády Zsuzsanna
A Kupffer-sejtek szerepe a máj gyulladással és metabolikus folyamatainak szabályozásában: Irodalmi áttekintés: Role of Kupffer-cells in the regulation of hepatic inflammatory and metabolic processes
MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA 137:(9) pp. 569-575, 2015.
- György Csikó, Gábor Nagy, Gábor Mátis, Zsuzsanna Neogrády, Anna Kulcsár, Ákos Jerzsele, Krisztina Szekér, Péter Gálfi
Effects of dietary sodium butyrate on hepatic biotransformation and pharmacokinetics of erythromycin in chickens
JOURNAL OF VETERINARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS 37:(4) pp. 406-412, 2014.
- Orsolya Farkas, Gábor Mátis, Erzsébet Pászti-Gere, Orsolya Palócz, Anna Kulcsár, Janka Petrilla, György Csikó, Zsuzsanna Neogrády, Péter Gálfi
Effects of Lactobacillus plantarum 2142 and sodium n-butyrate in LPS-triggered inflammation:

comparison of IPEC-J2 and primary hepatocyte mono-cultures with a porcine enterohepatic co-culture system

JOURNAL OF ANIMAL SCIENCE 92:(9) pp. 3835-3845, 2014.

Erzsébet Pászti-Gere, Gábor Mátis, Orsolya Farkas, Anna Kulcsár, Orsolya Palócz, György Csikó, Zsuzsanna Neogrády, Péter Gálfi

The effects of intestinal LPS exposure on inflammatory responses in a porcine enterohepatic co-culture system

INFLAMMATION 37:(1) pp. 247-260, 2014.

Gábor Mátis, Zsuzsanna Neogrády, György Csikó, Anna Kulcsár, Ákos Kenéz, Korinna Huber

Effects of orally applied butyrate bolus on histone acetylation and cytochrome P450 enzyme activity in the liver of chicken – a randomized controlled trial

NUTRITION & METABOLISM 10: p. 12, 2013.

Mátis Gábor, Csikó György, Jemnitz Katalin, Veres Zsuzsanna, Fébel Hedvig, Kulcsár Anna, Petrilla Janka, Neogrády Zsuzsanna

A takarmányba kevert butirát citokróm P450 enzimekre gyakorolt hatásának vizsgálata patkány májban: Investigation of the effect of butyrate supplementation of the diet on hepatic cytochrome P450 enzymes in rats

MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA 135:(2) pp. 109-116, 2013.

Gábor Mátis, Zsuzsanna Neogrády, György Csikó, Péter Gálfi, Hedvig Fébel, Katalin Jemnitz, Zsuzsanna Veres, Anna Kulcsár, Ákos Kenéz, Korinna Huber

Epigenetic effects of dietary butyrate on hepatic histone acetylation and enzymes of biotransformation in chicken

ACTA VETERINARIA HUNGARICA 61:(4) pp. 477-499, 2013.

Veronika Bókony, Anna Kulcsár, Zoltán Tóth, András Liker

Personality traits and behavioral syndromes in differently urbanized populations of house sparrows (*Passer domesticus*)

PLoS One 7:(5), e36639, 2012.

Veronika Bókony, Anna Kulcsár, András Liker

Does urbanization select for weak competitors in house sparrows?

OIKOS 119:(3) pp. 437-444, 2010.

András Liker, Veronika Bókony, Anna Kulcsár, Zoltán Tóth, Krisztián Szabó, Balázs Kaholek, Zsolt Péntes

Genetic relatedness in wintering groups of house sparrows (*Passer domesticus*)

MOLECULAR ECOLOGY 18:(22) pp. 4696-4706, 2009.

Veronika Bókony, András Liker, Ádám Zoltán Lendvai, Anna Kulcsár

Risk-taking and survival in the House Sparrow *Passer domesticus*: are plumage ornaments costly?

IBIS 150, pp. 139-151, 2008.

7. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném hálámat kifejezni témavezetőimnek, **Neogrády Zsuzsannának** a rengeteg segítségért és a kifogyhatatlan lelkesedésért, valamint **Csikó Györgynek** a mindig hasznos tanácsaiért. Az elsők között szeretném kiemelni **Mátis Gábort** is, aki a kutatócsoport másik fő lelke és motorja.

A kutatás ritkán magányos munka. Szeretném megköszönni a kutatásban való együttműködést a **Biokémiai Osztály** kollégáinak: **Kenéz Ákosnak**, **Kulcsárné Petrilla Jankának**, **Talapka Petrának**, **Hatala Patrícianak**, **Mackei Máténak** és **Orbán Katának**, akik mind a saját személyiségükkel járultak hozzá a közös sikerhez. A labormunka rengeteg eszközt és háttérmunkát igényel, köszönöm az asszisztenseinknek, **Lajtainé Erikának**, **Ézsiás Anikónak**, **Tolnainé Hinka Mártának** és **Petrovics Gabriellának** a laborban való segítségüket, és különösen **Seprődi Júlia** titkárnőnknek a sokszor láthatatlan, de nélkülözhetetlen munkáját.

Köszönetet mondok **Veresegyházy Tamásnak**, aki rengeteg jó tanáccsal látott el az oktatási feladataim kezdetén, és **Kutas Ferencnek**, akinek bölcsessége és eleganciája mindannyiunk számára például szolgálhat.

Szeretném megköszönni az Élettani és Biokémiai Tanszék korábbi és jelenlegi vezetőjének, **Frenyó Lászlónak** és **Bartha Tibornak** a lehetőséget, hogy a Tanszéken végezhettem a munkámat, és az **Élettani Osztály** összes munkatársának a mindig készséges együttműködését.

Kutatómunkám egyes esetekben más intézetekkel való együttműködésben történt. Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet a **PE Georgikon Kar Állattudományi Tanszék**, a **Hannoveri Állatorvostudományi Egyetem Élettani Tanszék**, a **NAIK Állattenyésztési, Takarmányozási és Húsipari Kutatóintézet**, az **MTA Állatorvostudományi Kutatóintézet** és az **ÁTE Gyógyszertani és Méregtani Tanszék** vezetőinek és munkatársainak az eredményeinkhez való anyagi, infrastrukturális és tudományos hozzájárulást. Külön szeretném megköszönni a nélkülözhetetlen segítséget **Husvéth Ferencnek**, **Dublecz Károlynak**, **Wágner Lászlónak**, **Pál Lászlónak**, **Molnár Andornak**, **Fébel Hedvignek** és **Korinna Hubernek**.

Külön szeretnék köszönetet mondani a TDK hallgatóimnak: **Karsai Szófiának**, **Sebők Csillának** és **Dudás Dénesnek**. Sokat dolgoztunk és tanultunk együtt.

Az, hogy a tudomány világában otthon érzem magam, a **szüleimnek** köszönhető, akik olyan atmoszférában neveltek, ahol a vacsora után egy tudományos vita éppolyan természetes

volt, mint a mosogatás. És természetesen nem lennék itt a **barátaim** nélkül, akik tolerálják a személyiségemet, és gyakran noszogattak, hogy végül befejezzem a PhD munkámat.