



**DOKTORI (PhD ÉRTEKEZÉS)
TÉZISEI**

NAGY GÁBOR

**KAPOSVÁRI EGYETEM
AGRÁR- ÉS KÖRNYEZETTUDOMÁNYI KAR**

2019





KAPOSVÁRI EGETEM
AGÁR- ÉS KÖRNYEZETTUDOMÁNYI KAR
VADBIOLÓGIAI ÉS ETOLÓGIAI INTÉZETI TANSZÉK

A Doktori Iskola vezetője:
PROF. DR. KOVÁCS MELINDA
az MTA rendes tagja

Témavezetők:
PROF. DR. SUGÁR LÁSZLÓ
CSc, professor emeritus

DR. ZSOLNAI ATTILA
PhD, tudományos tanácsadó,
Nemzeti Agrárkutatói és Innovációs Központ
Állattenyésztési, Takarmányozási és Húsipari kutatóintézet
Herceghalom

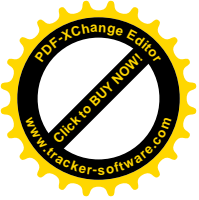
**BENZIMIDAZOLOKRA REZISZTENS *HAEMONCHUS CONTORTUS*
FONÁLFÉREG ELŐFORDULÁSA A DÉL-DUNÁNTÚLI VADONÉLŐ- ÉS
HÁZIASÍTOTT KÉRŐDZŐ POPULÁCIÓKBAN**

Készítette:
NAGY GÁBOR

Kaposvár
2019

DOI: 10.17166/KE2019.016





A KUTATÁS ELŐZMÉNYEI, CÉLKITŰZÉS

A *Haemonchus contortus* fonálféreg jelenléte a kiskérődző tartás jövedelmezőségének egyik legfontosabb veszélyeztető tényezője. Köszönhetően a magas patogenitásának és különleges alkalmazkodó-képességének, ez a parazita hatalmas termelési veszteségeket, ezáltal súlyos gazdasági károkat okoz világszerte, veszélyeztetve ezzel a juh- és kecsketartásból élő népesség megélhetését. Bár ez a vérszívó féreg eredetileg a trópusi területekről származik, napjainkra, a sarkvidéki területeket kivéve, valamennyi éghajlati zónában előfordul. A klímaváltozással összefüggő évi középhőmérséklet-emelkedés és az egyéb éghajlati anomáliák egyre több kedvező élőhelyet biztosítanak a faj környezetben élő fejlődési alakjainak túléléséhez.

A gyomor-bélféreg okozta veszteségek mérséklésének egyik lehetséges módja a féreghajtószerekkel történő kezelés, illetve megelőző, profilaktikus védekezés. Napjainkban csupán néhány, széles terápiás spektrumú hatóanyagcsoport áll rendelkezésre az állattartó számára. A legrégebbiek a benzimidazolok, amelyeket mintegy 60 évvel ezelőtt kezdtek használni; míg a legújabbak az amino-acetonitril derivátumok, amelyek 2008. óta elérhetőek. Sajnálatos módon, jelenleg ezek a szerek lettek az anyagilag legkönnyebben elérhető fegyverek a parazita fonálféreggel vívott küzdelemben.

Kiterjedt használatuk, illetve az egyéb parazitaellenes módszerek alkalmazásának teljes hiánya az anthelmintikumokkal szembeni rezisztencia megjelenését és gyors terjedését eredményezte. Annak ellenére, hogy ezek a tények világszerte ismertek, a hazai juhállományban előforduló anthelmintikum-rezisztencia mértéke teljesen ismeretlen. Ennek nem csupán közvetlen gazdasági és állategészségügyi következménye van, de lehetetlenné teszi a parazitákkal szembeni átfogó védekezési stratégia kidolgozását is.

A molekuláris diagnosztikai vizsgálatok hatékony segítséget nyújthatnak a parazita fonálféreg kártételének gyors és pontos felmérésére a kiskérődző-tartás során. A hagyományos parazitológiai módszerekkel, így pl. a peteredukciós vizsgálattal, vagy egyéb *in vitro* módszerekkel kombinálva alkalmasak az anthelmintikumokkal szembeni rezisztencia megjelenésének és terjedésének korai felismerésére.

A legelők a kiskérődző-ágazat legfontosabb erőforrásai. Általában természeti környezetben találhatóak, így nagyon gyakran előfordul, hogy a háziállat állományok mellett, a vadállomány számára is fontos táplálékforrásul szolgálnak. Ez a közös legelőhasználat lehetővé teszi, hogy a különböző állatpopulációk között kicserélődjenek az őket fertőző fonálféreg-populációk. A vadon élő és háziasított gazdafajok közötti parazita-terjedést ez



Adáig csupán kevesen vizsgálták, annak ellenére, hogy annak jelentős hatása lehet a különböző gazdapopulációk egészségére, termelésére és populáció-dinamikájára. Néhány tanulmány megerősíti, hogy természetes körülmények között lehetséges a *H. contortus* keresztfertőzés a különböző kérődzőfajok között. Genetikai vizsgálattal pedig igazolható, hogy a közös legelőt használó vadon élő és házasított kérődzők között terjedő *H. contortus* populációk egyöntetűen keverednek.

Napjainkig nagyon kevés tanulmány készült arról, hogy a szarvasfélék milyen szerepet játszhatnak a rezisztens paraziták terjesztésében. Egy vizsgálatban szabad területi, féreghajtó szerrel nem kezelt őzekből sikerült kimutatni rezisztens *H. contortus* férgemet, amelyekkel aztán kísérleti körülmények között sikeresen fertőztek juhokat és szarvasmarhákat. Ez az eredmény megerősíti, hogy a szarvasfélék hozzájárulhatnak a rezisztencia terjedéséhez természetes körülmények között.

A hazai juhtartás jelentős szocioökonómiai tényező, különösen a hátrányos helyzetű régiókban. A megfelelő jövedelem elérése érdekében a gazdálkodó igyekszik a jó gazda gondosságával kezelni az állományát. Ennek része a parazitákkal szembeni védekezés. Azonban nagyon kevés információ áll a gazdák rendelkezésére a hazai állományokban előforduló rezisztencia-viszonyokról, valamint az alternatív védekezési stratégiákról, így a valóban hatékony védekezés sok esetben akadályokba ütközik.

A Kaposvári Egyetem Vadgazdálkodási Tájékoztatója Közép-Európa egyik legjelentősebb gímszarvas-tenyésztete. A gazdaság 1300 hektáros területén több mint 1500 gímszarvast (*Cervus elaphus*) tartanak hústermelési és vadászati céllal. A kezelt állomány sűrűsége messze meghaladja a környező természetes élőhelyeken előforduló gímpopuláció sűrűségét. A mikro- és makroparaziták elleni gyógyszeres védekezés nélkül elképzelhetetlen lenne a kerti állomány sikeres tartása.

A SEFAG Erdészeti és Faipari Zrt-vel való együttműködésünk 2007. óta folyamatos. Ennek keretében rendszeres vadbiológiai és állategészségügyi monitoring programot folytatunk a társaság által kezelt vadállományban. A vizsgálat a SEFGA Zrt. valamennyi vadászterületét, valamint az azokon kezelt vaddisznó (*Sus scrofa*), gím, dám (*Dama dama*), őz (*Capreolus capreolus*), muflon (*Ovis aries orientalis*), vörös róka (*Vulpes vulpes*) és aranysakál (*Canis aureus*) populációt érinti. Ennek a tevékenységnek a keretében megfelelő információkhoz jutunk a területeken előforduló kórokozók járványtani jellemzőiről. A társaság vezetősége elkötelezett a *One Health* szemléletű vadgazdálkodás mellett, ezért közös célul tűztük ki egy olyan átfogó vizsgálat lefolytatását, amely meghatározza a vadállományban előforduló parazita féregfajokat, illetve értékeli azok járványtani kockázatát



a természeti környezetben tartott háziasított állatállományokra és az ott élő lakosságra. (A *One World – One Health – One Medicine*, röviden *One Health* újfajta megközelítés, amely ötvözi a járványtan és az ökológia vizsgáló módszereit, ezzel olyan kiegészítő információkhoz juttatja a kutatót, amely segít megérteni a járványok dinamikáját. Az ökológiai módszerek alkalmazása a fertőző és parazitás betegségek vizsgálata során így pontosabb képet nyújt, mint a rezervoár-faj egyszerű diagnosztikai vizsgálata és az eredmények statisztikai értékelése.) A társasággal való együttműködés keretein belül végeztük el a vizsgálatunkban részt vevő gímszarvas- és őzpopulációk parazitológiai vizsgálatát, illetve a bennük előforduló *H. contortus* rezisztencia-viszonyainak felmérését.

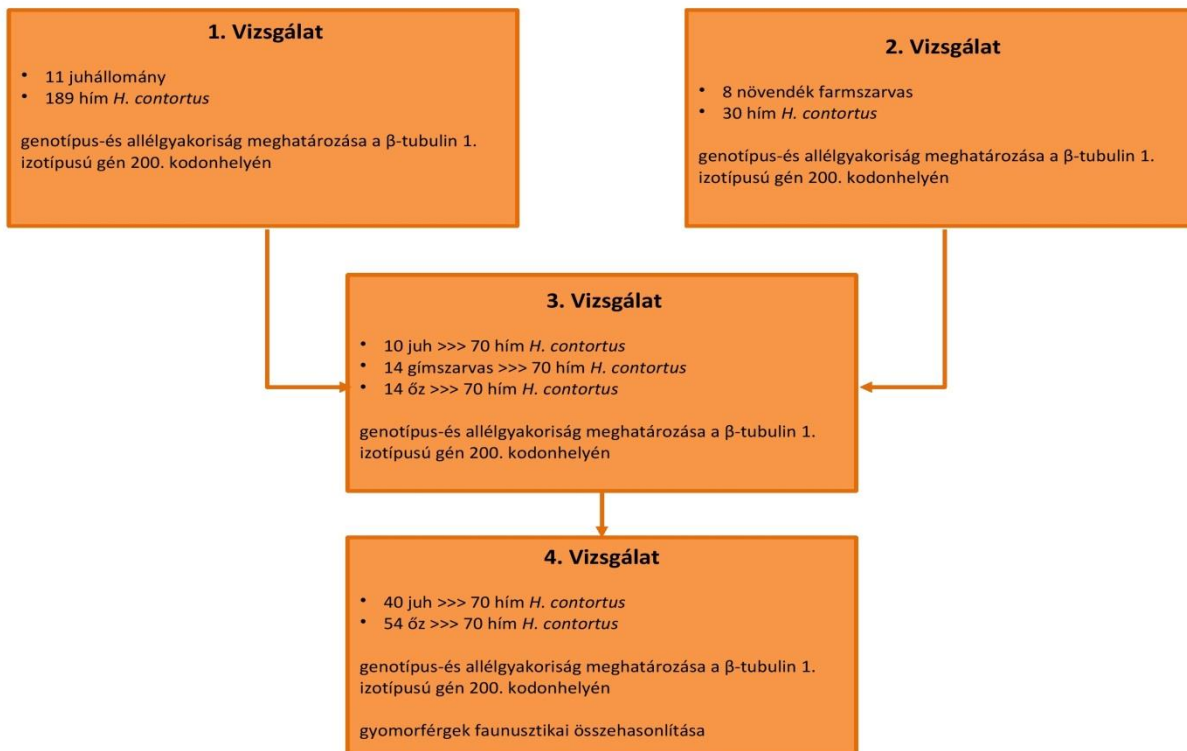
A fő célunk az volt, hogy meghatározzuk a benzimidazol-rezisztencia előfordulási gyakoriságát a különböző kérődző-populációkban. Ezért juhokból, kerti és szabad területi gímszarvasból, valamint természetes környezetben élő őzekből izolált *H. contortus* férgekben végeztünk molekuláris diagnosztikai (RFLP-PCR: restriction fragment length polymorphism – polymerase chain reaction) vizsgálatokat a benzimidazol-rezisztenciát meghatározó pontmutációk kimutatása céljából. További célunk volt a szabad területen élő egyes szarvasféléknek az anthelmintikum-rezisztencia terjesztésében betöltött szerepének tisztázása.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Munkánkban az egyes kérődző gazdafajokból izolált *H. contortus* populációkban határoztuk meg az anthelmintikumokkal szembeni rezisztencia előfordulási gyakoriságát, valamint vizsgáltuk a különböző, vadon élő kérődző fajoknak a rezisztencia terjesztésében betöltött szerepét. Ennek keretében hazánk dél-nyugati területéről származó juhokból, gímszarvasokból és őzekből oltógyomor-mintákat gyűjtöttünk és boncoltunk, a parazita fonálférgek kinyerése céljából. Munkánk célját négy különböző vizsgálaton keresztül kívántuk elérni, melynek során következtetéseinket a *H. contortus* β -tubulin 1-es izotípusú génjének 200-as kodonján előforduló pontmutáció molekuláris diagnosztikai módszerrel történő kimutatására alapoztuk.

Az első és második vizsgálatban háziasított kérődző állományokban végeztünk felmérést. A harmadik vizsgálatban szabad területi gímszarvasokban, őzekben és az élőhelyükön legeltetett juhállományokban hasonlítottuk össze a két gazdafajból izolálható *H. contortus* férgekben az anthelmintikumokkal szembeni rezisztencia előfordulási gyakoriságát. Az utolsó vizsgálatban az őz anthelmintikumokkal szembeni rezisztenciagének terjesztésében

betöltött szerepét kívántuk tisztázni. Az egyes vizsgálati szakaszaink összefüggéseit és a legfontosabb információit az 1. Ábra mutatja be.



1. Ábra. A vizsgálatok folyamatábrája

EREDMÉNYEK

Első vizsgálat

Összesen 189, a Dél-Dunántúl régió tizenegy különböző juhállományából származó *H. contortus* hímet vontunk vizsgálatba. Az anthelmintikum-rezisztenciát a férgek β -tubulin 1-es izotípusú génjének 200-as kodonján előforduló pontmutáció molekuláris diagnosztikai módszerrel történő kimutatásával azonosítottuk. A genotípusok előfordulási gyakorisága és az allélfrekvencia jelentős eltérést mutatott az egyes állományok között (1. Táblázat). Az összesített allélfrekvenciák a következők voltak: 36,24% érzékeny (É), 63,76% rezisztens (R). Az egyes genotípusok gyakoriságát összesítve, a homozigóta érzékeny (ÉÉ) genotípus aránya 23,28%, a heterozigóták aránya (RÉ) 25,93%, míg a homozigóta rezisztensek (RR) aránya 50,79% volt.



1. Táblázat. Különböző genotípusok előfordulása, valamint a rezisztens (R) és érzékeny (É) allélek gyakorisága a vizsgált juhállományokban.

Állomány	Mintaszám	Genotípus-gyakoriság (%)			Allélfrekvencia (%)	
		ÉÉ*	RÉ	RR	É	R
No.1	15	0	30	70	16,7	83,3
No.2	15	0	26,7	73,3	13,3	86,7
No.3	15	0	20	80	10	90
No.4	15	0	26,7	73,3	13,3	86,7
No.5	17	11,8	58,8	29,4	41,2	58,8
No.6	18	0	27,8	72,2	13,9	86,1
No.7	20	100	0	0	100	0
No.8	17	11,76	58,83	29,4	41,2	58,8
No.9	20	15	40	45	35	65
No.10	17	100	0	0	100	0
No.11	20	0	0	100	0	100
Összesen	189	23,28	25,93	50,79	36,24	63,76

* ÉÉ: homozigóta érzékeny; RÉ: heterozigóta; RR: homozigóta rezisztens

A benzimidazolok használata és az R allél gyakorisága közötti összefüggést kérdőíves felméréssel próbáltuk tisztázni, amelynek során a juhtartókat, illetve az állományokat ellátó állatorvost kérdeztük az állományban alkalmazott parazitaellenes intézkedésekről. Elsősorban arra kerestünk választ, hogy a vizsgálatot megelőző utolsó 3 évben milyen éves gyakorisággal alkalmazták a benzimidazolokat a paraziták elleni védekezés során; illetve milyen régen alkalmazzák az állományban a benzimidazolokat. A kiértékelés eredményeként megállapítható volt, hogy a mind a használat gyakorisága, mind pedig a bevezetés óta eltelt idő erős korrelációt mutat az R allél frekvenciájával, a korreláció pedig szignifikáns.

Második vizsgálat

Harminc *H contortus* egyed vizsgálatát végeztük el az β -tubulin 1-es izotípusú gén 200-as kodonján előforduló pontmutáció felderítésére. A vizsgált féregminták közül 21 bizonyult homozigóta rezisztens (RR) genotípusúnak, míg 9 egyed heterozigóta (RÉ) volt. Az RR genotípus valódi prevalenciáját Sterne-féle egzakt próbával, 95%-os konfidencia intervallum figyelembe vételével, 46,5-87,2%-nak határoztuk meg. Ugyanezt a módszert alkalmazva a homozigóta érzékeny (ÉÉ) genotípus valódi prevalenciája 0,0-11,2%-nak, míg az É-allél gyakorisága 7,8-26,5%-nak bizonyult. A homozigóta rezisztens (RR) genotípus prevalenciája és az R-allél frekvenciája egyaránt nagyon magas volt a vizsgált féregpopulációban (2. Táblázat).



2. Táblázat. Genotípus-gyakoriság és allélfrekvencia a második vizsgálatba vont *H. contortus* hímekben (N=30)

Genotípus-gyakoriság (%)			Allélfrekvencia (%)	
homozigóta rezisztens (RR)	heterozigóta (RÉ)	homozigóta érzékeny (ÉÉ)	rezisztens (R)	érzékeny (É)
70	30	0	85	15

Harmadik vizsgálat

Ebben a vizsgálatban összesen 210, különböző kérődző gazdafajokból származó, *H. contortus* hím férget vizsgáltunk meg, hogy meghatározzuk az β -tubulin 1-es izotípusú gén 200-as kodonján előforduló Phe200Tyr pontmutáció előfordulási gyakoriságát. A vizsgált férgek közül 110 bizonyult homozigóta érzékeny (ÉÉ) genotípusúnak, 40 heterozigótának (RÉ), míg 60-at azonosítottunk homozigóta rezisztensnek (RR). Ez alapján az összesített genotípus-gyakoriság, 95%-os konfidencia intervallum figyelembe vételével 52,4% (CI95% = 45,5-59,1%) a homozigóta érzékeny (ÉÉ), 19% (CI95% = 14,1-24,9%) a heterozigóta (RÉ) és 28,6% (CI95% = 22,7-35,2%) a homozigóta rezisztens (RR) genotípusok esetében. Míg az egyes allélek frekvenciája 61,9%-nak (CI95% = 57,2-66,5%) bizonyult az É allél és 38,1%-nak (CI95% = 33,5-42,8%) az R allél tekintetében.

Az egyes genotípusok megoszlása a különböző gazdafajokban jelentős eltéréseket mutat. Az ÉÉ genotípus a leginkább a gímszarvasra volt jellemző. Ebben a fajban ugyanis az összes vizsgált féreg a homozigóta érzékeny genotípusba tartozott. A homozigóta rezisztens (RR) genotípus a legnagyobb gyakorisággal a juhban fordult elő, míg az őzben inkább csak mérsékelt arányban. A heterozigóták (RÉ) előfordulása a juh és őz eredetű féregpopulációkban közel azonos gyakoriságúnak bizonyult (3. Táblázat). Az egyes gazdafajokban tapasztalt allélfrekvenciák különbsége, Khí-négyzet próbával vizsgálva, statisztikailag szignifikáns volt.



3. Táblázat. Genotípus- és allélgyakoriságok (CI95%) különböző gazdafajokból származó *Haemonchus contortus* (É=érzékeny, R=rezisztens) fémegpopulációkban

Gazdafaj	Genotípus-gyakoriság (%)			Allélfrekvencia (%)	
	Homozigóta érzékeny (ÉÉ)	heterozigóta (RÉ)	Homozigóta rezisztens (RR)	érzékeny (É)	rezisztens (R)
Gím (N=70)	100 (94,9-100)	0 (0-5,1)	0 (0-5,1)	100 (97,4-100)	0 (0-2,6)
Óz (N=70)	54,3 (42,4-65,9)	28,6 (18,9-40,6)	17,1 (9,7-27,6)	68,6 (60,4-75,9)	31,4 (24,18-39,6)
Juh (N=70)	2,90 (0,5-9,5)	28,6 (18,9-40,6)	68,6 (56,5-78,9)	17,1 (11,6-24,1)	82,9 (75,9-88,4)

Negyedik vizsgálat

Az óz oltógyomrában lényegesen gazdagabb fémegfauna él, mint a juhokéban. A vizsgált fémegfajok közül hét dominánsnak vagy kodominánsnak bizonyult, a vizsgálat során kimutatott egyéb fajok valamennyien alárendelt jelentőségűnek minősültek (4. Táblázat).

4. Táblázat. Az egyes gazdafajokból kimutatott parazita fajok fontossági értéke

Parazita fonálfémeg-faj	Óz	Juh
<i>Ashworthius sidemi</i>	0,13 ^{KD}	0
<i>Haemonchus contortus</i>	21,67 ^D	43,99 ^D
<i>Teladorsagia circumcincta/T. trifurcata</i>	0,001 ^{>}	43,94 ^D
<i>Spiculoptera spiculoptera/S. mathevossiani</i>	17,21 ^D	0
<i>Spiculoptera asymmetrica/S. quadrispiculata</i>	0,17 ^{KD}	0
<i>Ostertagia leptospicularis/O. kolchida</i>	34,3 ^D	0
<i>Ostertagia ostertagi/O. lyrata</i>	0,009	0
<i>Trichostrongylus axei</i>	0,004	0
<i>Nematodirus oiratianus</i> subsp. <i>interruptus</i>	0,004	0

(D) domináns faj, (KD) kodomináns faj

A genetikai elemzés során összesen 140 *H. contortus* hím fémeg molekuláris diagnosztikai vizsgálatát és annak értékelését végeztük el. A homozigóta érzékeny (ÉÉ) genotípus gyakori előfordulása (54,3%) inkább az ózra volt jellemző, míg a juhokból származó mintákban csak igen alacsony szintet (2,9%) ért el. Ezzel ellentétben, a homozigóta rezisztens (RR) fémegek inkább a juhokban (68,8%) fordultak elő, míg az ózben lényegesen szerényebb arányban (17,1%). A heterozigóták (RÉ) aránya a két fajban nem mutatott eltérést, mindkettőben 28,6% volt. Az óz esetében az érzékeny allél (É) aránya 68,6%, a rezisztensé (R) 31,4% volt; míg a juhban az arány fordított volt: az É-allél 17,1%-ban, az R-allél 82,9%-



Jan fordult elő. A két gazdafajból származó *H. contortus* populációkban mérhető allélgyakoriságok közötti különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az első vizsgálat bizonyította, hogy a benzimidazolokkal szemben genetikailag homozigóta rezisztens *H. contortus* férgek aránya nagyon magas, 50,79%. Emellett bizonyítást nyert az is, hogy mind a gyakori ($R=0,7674$; $p=0,0058$), mind pedig a hosszú ideje tartó használat ($R=0,7789$; $p=0,0047$) szoros, statisztikailag igazolhatóan szignifikáns összefüggésben van benzimidazolokkal szembeni rezisztencia kialakulásával.

A második vizsgálat során hasonlóan magas, 70%-os rezisztencia-gyakoriságot állapítottunk meg kerti gímszarvasból izolált *H. contortus*okban. Ez az első eset, hogy molekuláris diagnosztikai vizsgálattal egyértelműen igazolható volt a benzimidazolokkal szembeni genetikai rezisztencia gímszarvasok parazita férgereinél. A vizsgált gímszarvas-állományban korábban egyáltalán nem alkalmazták a féreghajtószerek váltogató használatát, hogy lassítsák a rezisztencia kialakulását. Az albendazol rutinszerű, a hatékonyság ellenőrzését mellőző használata vezetett azután az R-allélt hordozó férgek nagyarányú túlélésére, az R-allél feldúsulására és elterjedésére a szarvasállományt fertőző *H. contortus* populáción belül. A szarvasok esetében feltételezhető, hogy az albendazolok szervezeten belüli gyorsabb lebomlása és kiürülése is hozzájárulhatott a nagyarányú rezisztencia kialakulásához. A gímszarvasok mikroszomális enzimrendszere, a háziasított kérődző fajokénál intenzívebben működik, amely főként a citokróm P450 enzim magas aktivitásának köszönhető; gyorsabban eliminálja ezáltal a szervezetből a toxikus anyagokat. Ennek következtében a gyógyszer-hatóanyagok metabolizmusa is sokkal gyorsabb. Ezért valószínűsíthető, hogy a szarvasfélék kezelése során lényegesen nagyobb dózisszintekkel lehet csak elérni hasonló hatékonyságot, mint a juhok vagy a szarvasmarhák esetében. Tehát a juhokra és szarvasmarhákra megállapított gyógyszeradagok nem képesek megfelelő szintű féregellenes hatást kifejteni a szarvasfélék szervezetében. Ez az optimálisnál alacsonyabb gyógyszer szintet eredményez, aminek következtében a benzimidazolokkal szembeni rezisztenciát hordozó férgek nagyobb arányban túlélhetnek. Mindez felgyorsítja a rezisztencia-allél elterjedését az így kezelt állományon belül, és rövidesen túlsúlyba kerülnek az alkalmazott szerrel szemben rezisztens férgek.

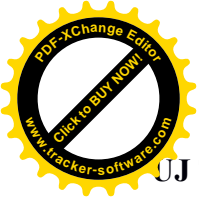
A harmadik vizsgálat során az R-allél előfordulását az őzben közepes arányúnak (31,4%) határoztuk meg, míg a szabad területi gímben egyáltalán nem találtunk a rezisztencia



megjelenésére utaló jelet. Az eredményünk alapján feltételezhető, hogy az őz szerepet játszhat a benzimidazolokkal szembeni rezisztencia állományok közötti terjesztésében.

Ezt a feltételezést a negyedik vizsgálattal szándékoztunk igazolni. Ebben a vizsgálatban, melynek során, az azonos élőhelyen élő őzek és juhok gyomor-bélféreg faunáját hasonlítottuk össze, a *H. contortus* mindkét fajban domináns faunaalkotónak bizonyult. Ugyanakkor tény, hogy az őzben lényegesen kisebb (21,67) fontossági értéket ért el, mint a juh gazdában (43,99). Ez az eredményünk azt mutatja, hogy sokkal inkább a juh parazitafaunája hat az őzére, mint fordítva.

A két fajból származó *H. contortus* férgekben végzett, a benzimidazolokkal szembeni rezisztencia kimutatását célzó vizsgálatunk szintén ezt a vélekedésünket erősítette meg. A vizsgált élőhelyen soha nem történt a vadállomány féregellenes kezelése. Ennek ellenére kimutatható a benzimidazolokkal szembeni rezisztencia az őzekben élő parazita-közösségben is, bár lényegesen alacsonyabb mértékben, mint a juhokban. Ez az eredmény megerősíti azt a korábbi hipotézist, hogy a vadon élő és a házasított kérődzők élőhelyének átfedése inkább kedvező a paraziták elleni védekezés során, mintsem kockázatokat hordozna. A vadon élő kérődzők parazita-közösségei lényegesen kisebb arányban hordoznak anthelmintikumokkal szemben rezisztens férgeket, illetve a féregfaunát jellemzően kevésbé patogén, nem vérszívó férgek alkotják. A vadon élő kérődzők által a legelőre ürített férgek refugiaként viselkednek és képesek felhígítani a legelőn az R-allél frekvenciáját.



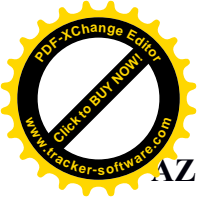
ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNEK

1. A vizsgált juhállományokból izolált *Haemonchus contortus* férgekben magas (63,76%) a rezisztencia-allél aránya. A rezisztencia előfordulása nagyon erős, statisztikailag igazolható korrelációt mutat a féregellenes szerek alkalmazásának gyakoriságával, illetve az első alkalmazás óta eltelt időszak hosszával.
2. A kerti gímszarvasokból izolálható *Haemonchus contortus* férgekben magas, 85%-os arányú rezisztencia allél gyakoriságot mutattunk ki.
3. Ugyanazon élőhelyen élő juhokban magas (82,9%), az őzekben közepes (31,4%) mértékű rezisztencia allél gyakoriság volt kimutatható, míg a szabad területi gímszarvasokban nem találtunk a benzimidazolokkal szembeni rezisztenciát meghatározó mutációt.
4. A *Haemonchus contortus* a szabad területi őzben és a vele azonos élőhelyen legeltetett juhokban domináns faunaalkotónak bizonyult.
5. Vizsgálataink során igazoltuk, hogy hazánkban előfordul az *Ashworthius sidemi* és a *Nematodirus oiratianus* subsp. *interruptus* fonálféreg.



KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A PhD dolgozat elkészítését az EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00005 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.



AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBŐL ÍRT TUDOMÁNYOK KÖZLEMÉNYEK

Tudományos közlemények idegen nyelvű referált folyóiratban

Nagy, G., Zsolnai, A., Csivincsik, Á., Sugár, L. Detection of benzimidazole resistance by PCR-PFLP in *Haemonchus contortus* recovered from sheep. Magyar Állatorvosok Lapja. 2015.137(3):167-172.

Nagy, G., Csivincsik, Á., Zsolnai, A., Sugár, L. Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* recovered from farmed red deer. Parasitolog Research. 2016. 115(9):3643-3647.

Nagy, G., Csivincsik, Á., Zsolnai, A., Sugár, L. Situation of benzimidazole resistance in *Haemonchu contortus* in southwestern Hungary. Acta Agraria Kaposvariensis. 2017. 21(1):36-41.

Nagy, G., Csivincsik, Á., Sugár, L., Zsolnai, A. Benzimidazole resistance within red deer, roe deer and sheep populations within a joint habitat in Hungary. 2017. Small Ruminant Research. 149:172-175.

Konferencia kiadványban idegen nyelven megjelent teljes terjedelmű összefoglalók

Csivincsik, Á., Nagy, G., Halász, T., Zsolnai, A. Shared pastures and anthelmintic resistance in wildlife and livestock. Agriculturae Conspectus Scientificus. 2017. 82:189-191.

Előadások

Nagy, G., Ács K., Csivincsik, Á., Sugár, L. Occurrence of *Haemonchus contortus* in south Transdanubian ruminants. MTA Állatorvostudományok Bizottsága, Akadémiai beszámoló. Budapest, Hungary. 29 January 2014.



Nagy, G., Zsolnai, A., Csivincsik, Á., Sugár, L. Occurrence of nucleotide-polymorphism causes benzimidazole resistance in south Transdanubian ruminants. MTA Állatorvostudományok Bizottsága, Akadémiai beszámoló. Budapest, Hungary. 28 January 2015.

Nagy, G., Csivincsik, Á., Zsolnai, A., Sugár, L. Benzimidazole resistance detection by molecular detection method in *Haemonchus contortus* recovered from farmed red deer. Magyar Buiatrikus Társaság XXV. Jubileumi Nemzetközi Kongresszusa. Budapest, Hungary. 14 September 2015.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉN KÍVÜL ÍRT TUDOMÁNYOK KÖZLEMÉNYEK

Tudományos közlemények idegen nyelvű referált folyóiratban

Nagy, G., Ács, K., Csivincsik Á., Varga, Gy., Sugár L. The occurrence of thorny-headed worm *Macracanthorhynchus hirudinaceus* in Transdanubian wild boar populations in relation to certain environmental factors. Erdészettudományi Közlemények. 2014. 4(1):197-206.

Ács K., Rónai Zs., Nagy, G., Csivincsik Á., Sugár L., Jánosi Sz.: *Mycobacterium caprae* and *Trueperella* (Arcanobacterium) *pyogenes* co-infection generated abscesses in the hepatic lymph node and liver parenchyma in a fallow deer (*Dama dama*). Case report. Magyar Állatorvosok Lapja. 2014. 136(10):618–621.

Csivincsik Á., Rónai Zs., Nagy, G., Varga Gy., Jánosi Sz.: New approach in the epidemiology of bovine tuberculosis as a wide host range infectious disease. Magyar Állatorvosok Lapja. 2014. 136(10):631-639.

Nagy, G., Csivincsik Á., Sugár L. Wild boar density drives *Metastrongylus* infection in earthworm. Acta Parasitologica. 2015. 60(1):35-39.

Nagy, G., Csivincsik Á., Ács, K., Varga, Gy., Sugár L. *Macracanthorhynchus hirudinaceus* (Pallas, 1781) larvae in cockchafer (*Melolontha* spp.) grubs in different habitat conditions. European Journal of Wildlife Research. 2015. 61(3):487-489.



Csivincsik, Á., Tossenberger, J., Rózsa, D., Németh, K., Nagy Zs., Sugár, L., Nagy, G. In vitro anthelmintic effects of a tannin-contain feed supplement against gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Magyar Állatorvosok Lapja*. 2015. 137(12):759-767.

Csivincsik Á., Rónai Zs., Nagy G. Post mortem examination of submandibular lymph node in wild boars (*Sus scrofa*) as beneficial part of bovine tuberculosis surveillance systems. *Acta Agraria Kaposvariensis*. 2015.19(1):8-12.

Csivincsik Á., Rónai Zs., Nagy, G., Nagy, E., Sugár, L. Bovine tuberculosis disease management in wildlife by administrative measures. *Magyar Állatorvosok Lapja*. 2016. 138(4):209-217.

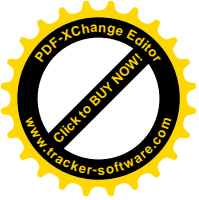
Nemes, Cs., Császár, L., Turbók J., Simonyai E., Csivincsik Á., Nagy, G. Perish caused by French heartworm infection in a Hungarian dog: Case report. *Magyar Állatorvosok Lapja*. 2016. 138(10):613-619.

Csivincsik Á., Rónai Zs., Nagy, G., Svéda, G., Halász, T. Surveillance of *Mycobacterium caprae* infection in a wild boar (*Sus scrofa*) population in south-western Hungary. *Veterinarski Arhiv*. 2016. 86(6):767-775.

Benda, T., Csivincsik Á., Nemes, Cs., Turbók J., Zsolnai, A., Simonyai E., Majoros, G., Nagy, G. Lethal *Angiostrongylus vasorum* infection in a Hungarian dog. *Acta Parasitologica*. 2017. 62(1):221-224.

Szabó-Fodor, J., Bors, I., Nagy, G., Kovács, M. Toxicological effects of aflatoxin B1 on the earthworm *Eisenia fetida* as determined in a contact paper test. *Mycotoxin Research*. 2017. 33(2):109-112.

Nagy, E., Jócsák, I., Csivincsik, Á., Zsolai, A., Halász, T., Nyúl, A., Plucinszki, Zs. Simon, T., Szabó, Sz., Turbók, J., Nemes, Cs. Sugár, L., Nagy, G. Establishment of *Fascioloides magna* in a new region of Hungary: case report. *Parasitology Research*. 2018. 117(11):3683-3687.



Konferencia kiadványban idegen nyelven megjelent teljes terjedelmű összefoglalók

Csivincsik Á., Rónai Zs., Nagy G. One Health approach in free-ranging systems – bovine tuberculosis as a model. Acta Agriculturae Slovenica Supplement 2016. 5:28-30.

Csivincsik Á., Rónai Zs., Nagy G. Potential target species for surveillance on a bovine tuberculosis endemic area. VII International Scientific Agriculture Symposium "Agrosym 2016": Book of abstracts Sarajevo, Bosznia-Hercegovina: University of East Sarajevo, Faculty of Agriculture. 2016. 972-972.

Csivincsik Á., Rónai Zs., Szabó, Sz., Balog, T., Nagy G. Two sides of the golden jackal: its controversial role in southwestern Hungary. Book of Proceedings VIII International Scientific Agriculture Symposium Agrosym. Sarajevo, Bosznia-Hercegovina: University of East Sarajevo, Faculty of Agriculture. 2017. 2140-2144.

Előadások

Nagy, G. G., Csivincsik, Á., Rózsa, D., Tossenberger, J. Effects of a tannin contained supplement on gastrointestinal nematodes and performance of weaned lambs. Magyar Buiatrikus Társaság XXVI. Nemzetközi Kongresszusa, Budapest, Hungary. 9-12 October 2016.