

JÓZEF NICPOŃ, PAWEŁ CZERW

## Patogeneza, diagnostyka i terapia zatruc salinomycyną u koni

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław

### Summary

#### Salinomycin poisoning in horses: pathogenesis, diagnosis and therapy

Twenty four cases of poisoning were described in 24 horses after feeding them with a forage containing 61 mg of salinomycin/kg. Aside from clinical examinations, blood examinations were done on the third and fifth day. They included: number of erythrocytes, hematocrit, hemoglobin concentration, activity of AspAT, AlAT and AP, level of urea, creatinine, Na, K, Mg, Ca, inorganic - P and parameters of the acid - base equilibrium.

The most characteristic changes involved: atonic paralysis of hindlimbs, very high levels of AspAT and AlAT and changes in the acid - base equilibrium in the direction of alcalization. Despite therapy 8 horses died and 10 others had to be euthanized because of generally poor health.

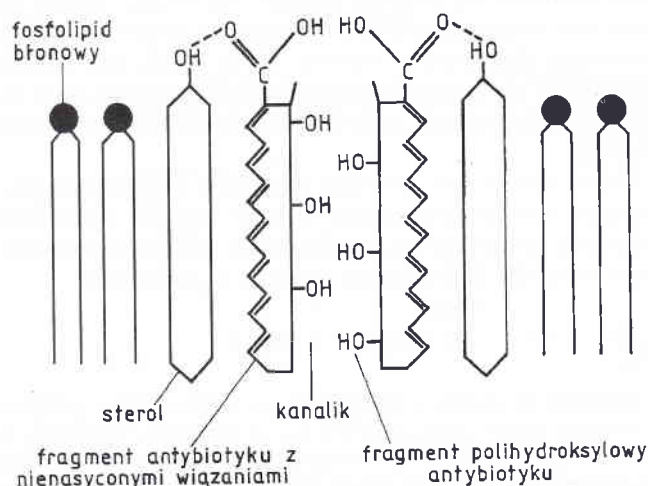
Antybiotyki jonoforowe (polieterowe, polienowe) produkowane w procesie fermentacji przez *Streptomyces sp.* można podzielić na dwie podstawowe grupy. Do grupy pierwszej należą antybiotyki pełniące funkcję jonoforów ruchomych, które tworząc kompleksy z jonami przemieszczają się wraz z nimi przez błony komórkowe (8). Do grupy drugiej należą antybiotyki mające zdolności wbudowywania się w strukturę błony komórkowej, imitując naturalne kanały błonowe (ryc. 1). W skład grupy pierwszej wchodzi antybiotyki, które znalazły zastosowanie w profilaktyce i leczeniu weterynaryjnym. Ze względu na swoją toksyczność nie mają one zastosowania w terapii człowieka, są jednak przydatne w badaniach transportu jonów przez błony biologiczne (8, 13). U zwierząt wykorzystuje się je jako kokcydiostatyki, preparaty przeciwbakteryjne i stymulatory wzrostu (tab. 1).

Po wprowadzeniu antybiotyków jonoforowych do leczenia weterynaryjnego (1971 r.) stwierdzono, że konie i inne nieparzystokopytne wykazują na nie swoistą nadwrażliwość. Dotyczy to w szczególności monenzynu sodu i salinomycyny. Pasze stosowane u koni nie powinny zawierać nawet śladowych ilości tych jonoforów (1, 2, 5, 11). Obecnie zatrucia u

koni antybiotykami jonoforowymi spowodowane są przeważnie niewiedzą hodowcy i producenta paszy (12).

Wyjaśnienie nadwrażliwości koni na te chemioterapeutyki pozostaje ciągle sprawą otwartą. Niektórzy autorzy przypuszczają, że salinomycyna i monenzyna wchłaniają się z przewodu pokarmowego koni w większej ilości niż u innych gatunków zwierząt lub dlatego, że koniowate nie dysponują odpowiednim garniturem enzymatycznym przekształcającym te związki do znacznie mniej toksycznych metabolitów (5).

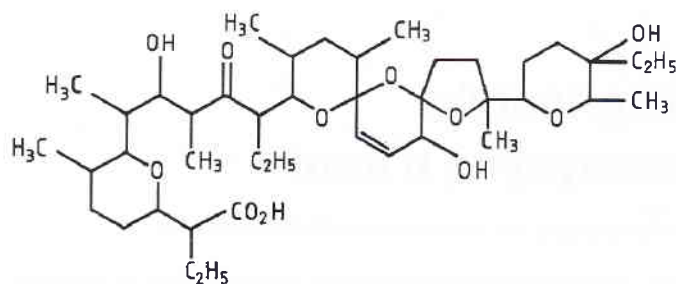
Salinomycyna jest antybiotykiem jonoforowym o złożonej wielopierścieniowej budowie (ryc. 2). Jej cząsteczka nie uszkadza błony komórkowej, a prowadzi jedynie do niespecyficznego transportu jonów w obu kierunkach. Transport ten jest procesem bardzo wydajnym, gdyż jedna cząsteczka salinomycyny może w ten sposób przenieść  $10^4$  jonów w ciągu sekundy (8). Spośród kationów posiada ona największe powinowactwo do  $K^+$ . Rozpuszczalne w tłuszczach kompleksy



Ryc. 1. Połączenie antybiotyku polienowego z błoną cytoplazmatyczną prowadzące do utworzenia kanałika błonowego

Tab. 1. Preparaty zawierające antybiotyki jonoforowe i ich zastosowanie w leczeniu i profilaktyce weterynaryjnej

Antybiotyk Preparaty	Szczep produkujący	Wykorzystanie	Gatunek
Monensin Coban, Elancoban	<i>Streptomyces cinnamonensis</i>	kokcydiostatyk, stymulator wzrostu	brojlery kurze, bydło, owce, trzoda chlewna
Salinomycin Sacox, Salocin, Coxistac, Bocox	<i>Streptomyces albus</i>	kokcydiostatyk, stymulator wzrostu, środek przeciwbakteryjny	brojlery kurze, indyjskie, gęsi, kaczki, trzoda chlewna, bydło
Lasalocid Avatec	<i>Streptomyces lasaliensis</i>	kokcydiostatyk, stymulator wzrostu	brojlery kurze
Narasin Monteban	<i>Streptomyces aureofaciens</i>	kokcydiostatyk	brojlery kurze
Maduramycin Cygro	<i>Actinomadura vumaense</i>	kokcydiostatyk	brojlery kurze



Ryc. 2. Wzór strukturalny salinomycyny

salinomycyny –  $K^+$  przenikają przez błony komórkowe do cytoplazmy, gdzie jon potasowy wymieniany jest na proton ( $H^+$ ). Uprotonowana cząsteczka antybiotyku przechodzi na zewnątrz komórki pozostawiając w niej kation potasu, zaś sama może przyłączyć i przetransportować w analogiczny sposób następne kationy. Doprowadza to do zaburzenia funkcjonowania błony komórkowej, pociągając za sobą kaskadę przemian prowadzących do przesunięć jonowych pomiędzy wnętrzem komórki i płynem międzykomórkowym. Przesunięciom podlegają przede wszystkim jony  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $H^+$ ,  $HCO_3^-$  (1, 4, 6, 7, 10, 14, 16). Doprowadza to w konsekwencji do szybkiego zubożenia wewnątrzkomórkowych zapasów energetycznych (ATP), zaś uszkodzenie struktur mitochondrialnych (9, 16) prowadzi do śmierci energetycznej komórek. Najbardziej wrażliwe są komórki mięśnia sercowego, mięśni poprzecznie prążkowanych kończyn tylnych i przepony, komórki kanalików nerkowych i wątroby (1, 2, 7, 10, 15). Napływ jonów  $Ca^{++}$  do komórek powoduje również zwiększone wydzielanie katecholamin, na które konie są szczególnie wrażliwe (1, 3, 5).

Celem badań było ustalenie kryteriów diagnostycznych i postępowania terapeutycznego w razie spożycia przez konie jednego z antybiotyków jonoforowych, jakim jest salinomycyna, które dla tego gatunku zwierząt są toksyczne.

### Materiał i metody

Zatrucie wystąpiło u 24 ogierów, w wieku 1-2 lat, półkrwi, o średniej masie ciała 300-350 kg. Z wywiadu wynikało, że pierwsze objawy chorobowe wystąpiły u 3 koni w kilka godzin po podaniu nowej partii paszy treściwej i objawiały się trudnościami w poruszaniu spowodowane niedowładami kończyn tylnych oraz poceniem się zwierzęcia. Po zastosowanym leczeniu preparatami przeciwbólowymi, przeciwzapalnymi (Dexa-Tomanol) stan zwierząt uległ poprawie. Po 12 godzinach doszło do wyraźnego pogorszenia stanu ogólnego u koni leczonych, a u pozostałych 21 koni przebywających w tej samej stajni wystąpiły podobne objawy. W ciągu 48 godzin od pojawienia się pierwszych oznak choroby padły 3 konie z objawami zalegania i niewydolności krążenia.

Dokładne badanie kliniczne przeprowadzono w stadninie w 3 dni od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych. W celu przesłedzenia dynamiki procesu chorobowego, drugie badanie kliniczne przeprowadzono w 5 dni po wystąpieniu pierwszych zachorowań. Spośród 21 koni wyodrębniono podgrupy kliniczne różniące się nasileniem objawów chorobowych. Grupa I – konie zalegające w pozycji bocznej, bez możliwości wstania – 8 sztuk, grupa II – konie stojące, wykazujące znaczne trudności w poruszaniu się – 7 sztuk, grupa III – konie nie wykazujące wyraźnych objawów klinicznych, przebywające i karmione razem z chorymi – 6 sztuk. Badania laboratoryjne krwi wykonano w 3 dniu u wybranych koni wszystkich grup oraz w 5 dniu od koni z grup I i II.

Liczbę erytrocytów, liczbę hematokrytową oraz stężenie hemoglobiny we krwi oznaczono metodami tradycyjnymi. Stężenie transaminaz (GOT, GPT), fosfatazy alkalicznej, sodu i potasu oznaczono na autoanalyzerze Ektachem – DT 60 firmy Kodak. Poziom bilirubiny oznaczono metodą Jędrassika, kreatyniny metodą Jaffe, mocznika metodą kolorymetryczną z dwuacetylomonooksymem, magnezu metodą kolorymetryczną opartą na reakcji Manna i Yoe, wapnia metodą kolorymetryczną z o-krezolofaleiną. Badania gazometryczne krwi żyłnej wykonano wg metody Astrupa przy użyciu aparatu firmy Radiometer.

### Wyniki i omówienie

**Badania kliniczne.** U koni z grupy I stwierdzono przyspieszenie i spłylenie oddechów oraz przyspieszenie pracy serca. Konie zalegały w pozycji bocznej bez możliwości podniesienia się do pozycji mostkowej, kończyny wykonywały okresowo ruchy pływackie. Konie co pewien czas podnosiły głowę i reagowały na bodźce zewnętrzne (strzyżenie uszami, wodziły wzrokiem za przemieszczającymi się w pobliżu ludźmi). Spojówki były silnie zaczerwienione, pokryte wydzieliną ropną w kolorze białym oraz zanieczyszczeniami pochodzącymi z podłoża. Oczy otwarte, żywe, źrenica prawidłowo reagowała na światło. Pozostałe błony śluzowe nieznacznie przekrwione tętniczo. Skóra głowy i kończyn pokryta świeżymi otarciami. Czucie powierzchowne i głębokie zachowane (próby krzyżowania kończyn przednich u koni z grupy II i III dały wynik ujemny). Perystaltyka jelit osłabiona. Kał oddawany przez konie we wszystkich grupach był prawidłowego koloru, twardej konsystencji.

U koni z grupy II stwierdzono wyraźne trudności w poruszaniu się. Konie dużo leżały, niechętnie podnosiły się, przyjmowały postawę podsiebną z wyraźnymi niedowładami wiotkimi kończyn tylnych, a u niektórych koni także i przednich; podczas poruszania stwierdzano potykanie się, spętany chód, trudności obracania się w miejscu, ciężar ciała był przeniesiony bądź na kończyny przednie, bądź na przednią ścianę kopyt kończyn tylnych. Apetyt i pragnienie zachowane. U koni obserwowano również zwiększone wydalanie moczu oraz nieznaczne przyspieszenie tętna i oddechów.

Tab. 2. Wyniki badań hematologicznych krwi koni z grupy I, II i III wykonane w 72 godziny i w 5 dni od podania paszy zawierającej salinomycynę

Nr konia	Grupa kliniczna	Hb mM/l		Ht l/l		E T/l		L G/l
		72 godz.	5 dni	72 godz.	5 dni	72 godz.	5 dni	5 dni
1	I	9,61	12,2	0,38	0,46	8,70	8,48	11,9
2	I	8,93	9,7	0,33	0,44	8,0	8,30	5,2
3	I	10,66	12,4	0,41	0,46	8,8	8,51	10,1
4	II	8,43	9,0	0,32	0,33	7,11	7,8	15,5
5	II	9,6	8,8	0,33	0,34	7,10	7,7	18,5
6	III	8,68	n	0,33	n	7,50	n	n
7	III	8,12	n	0,33	n	7,22	n	n
Wartości fizjologiczne		5,0–11,2		0,30–0,52		5,5–10,0		8,0–12,0

Objaśnienie: n – nie oznaczano

Tab. 3. Poziom elektrolitów ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$ , Pn.) w surowicy koni w 72 godziny od podania paszy zawierającej salinomycynę

Nr konia	Grupa kliniczna	$\text{Na}^+$ mM/l	$\text{K}^+$ mM/l	$\text{Mg}^{++}$ mM/l	$\text{Ca}^{++}$ mM/l	P nieorg. mM/l
1	I	133	3,2	0,56	2,98	0,30
2	I	140	3,5	0,67	3,15	0,83
3	I	143	3,5	0,67	3,02	0,84
4	II	135	4,8	0,75	3,16	1,00
5	II	136	4,9	0,74	3,18	1,08
6	III	141	4,1	0,79	3,33	1,78
7	III	139	4,5	0,72	3,07	1,28

U koni z grupy III nie stwierdzono żadnego z powyżej opisanych objawów klinicznych.

U koni wszystkich grup temperatura wewnętrzna utrzymywała się w granicach  $37,9^\circ$  do  $38,3^\circ$ , a więc nie odbiegała od normy. Do opisanych w 3 dniu objawów klinicznych, podczas kolejnego badania w 5 dniu dołączyło się częste ziewanie sugerujące u tego gatunku zwierząt wystąpienie zmian chorobowych w wątrobie. Stwierdzono również zmniejszenie ilości wydalanego moczu u koni grupy II i wystąpienie bezmoczności u koni z grupy I.

Zejścia śmiertelne u koni chorych, zalegających w pozycji bocznej następowały nagle, bez wyraźnie zaznaczonych objawów zwiastunowych. W obserwowanym stadzie padło 8 koni i 10 poddano eutanazji, a pozostałe 6 koni dalszemu intensywnemu leczeniu.

Badania laboratoryjne. Wyniki analizy laboratoryjnej krwi przedstawiono w tab. 2-5.

W badaniach hematologicznych stwierdzono wyraźną tendencję do zagęszczania krwi co objawiało się głównie wzrostem liczby hematokrytowej i poziomu hemoglobiny. Stężenie  $\text{Na}^+$  mieściło się w górnej granicy normy, a stężenie  $\text{K}^+$  w granicach fizjologicznych; można było jednak zauważyć wyraźne obniżenie stężenia potasu u koni z grupy I w stosunku do

zwierząt z grupy II i III. U koni z grupy I stwierdzono obniżenie stężenia fosforu nieorganicznego oraz kationów  $\text{Mg}^{++}$ .

Znamienne było podwyższenie aktywności transaminazy asparaginowej (GOT/AspAT) i transaminazy alaninowej (GPT/AlAT). Wyraźny wzrost stężeń tych enzymów obserwowano u koni w grupie I, a w badaniu drugim również u koni w grupie II. Z przedstawionych wyników (tab. 2) widać brak tendencji do spadku stężeń transaminaz w trakcie rozwoju choroby. Stężenie fosfatazy zasadowej (FA) ulegało znacznym wahaniom, generalnie jednak zaobserwowano wzrost koncentracji tego enzymu we krwi, szczególnie u koni grupy pierwszej. Poziom mocznika i kreatyniny przekroczył górną granicę normy w badaniu drugim u koni z grupy I i uległ obniżeniu u koni w grupie II w stosunku do badania pierwszego. W badaniu drugim zaobserwowano również wzrost stężenia bilirubiny całkowitej u koni z grupy I i II.

W badaniu gazometrycznym krwi żyłnej, u koni z grupy I, stwierdzono alkalozę metaboliczną z podwyższeniem pH krwi powyżej  $7,45$   $\text{BE} > 6,0$   $\text{mM/l}$ ,  $\text{BB} > \text{mM/l}$ ,  $\text{HCO}_3 > 30,00$   $\text{mM/l}$  oraz obniżeniem stężenia  $\text{H}^+$  poniżej  $35$   $\text{M/l}$ .

Badania anatomopatologiczne. W badaniu sekcyjnym stwierdzono stan odżywienia i utrzymania bardzo dobry. Widzialne błony śluzowe zasinione, krew w naczyniach ciemnoczerwona, płynna. Jamy ciała wolne były od zawartości patologicznej, a błony surowicze (opłucna, otrzewna) gładkie, lśniąco i przeświecające. Płuca barwy sinoczerwonej, przekrwione zastoinowo; na przekroju ociekające krwią żylną, powietrzne. Prawa komora serca była rozszerzona poprzecznie, a mięsień sercowy matowy, kruchy (zwyrodniały). Treść żołądka i okrężnicy sucha, zbita, odwodniona. Błona żołądka, jelit cienkich i okrężnicy ogniskowo przekrwiona, pokryta zwiększoną ilością śluzu. Naczynia krezki wybitnie przekrwione zastoinowo. Węzły chłonne krezkowe obrzękłe, wiotkie, lekko powiększone. Wątroba i nerki odpowiedniej wielkości, słabo ukrwione, na przekroju matowe, przy ucisku wyraźnie kruche (zmiany zwyrodnieniowo-martwicze). Pęcherz moczowy pusty, a jego błona śluzowa nie wykazywała zmian. Śledziona była wielkości i budowy prawidłowej.

Badanie histopatologiczne. W tkance nerwowej nie stwierdzono zapalenia i uszkodzenia komórek nerwowych,

Tab. 4. Poziom białka całkowitego, albumin, mocznika, kreatyniny, bilirubiny całkowitej, transaminaz (GOT, GPT) oraz fosfatazy alkalicznej (FA) w surowicy krwi koni w 72 godziny i w 5 dni po podaniu paszy zawierającej salinomycynę

Nr konia	Grupa kliniczna	Białko całkowite g/l		Kreatynina mM/l		Mocznik mM/l		GOT U/l		GPT U/l		FA U/l		Bilirubina mM/l
		72 godz.	72 godz.	72 godz.	5 dni	72 godz.	5 dni	72 godz.	5 dni	72 godz.	5 dni	72 godz.	5 dni	
1	I	76,2	34,3	144	192	14,2	13,1	> 4750	> 4750	407	1110	290	489	200,0
2	I	76,8	31,3	152	692,7	9,9	36,8	2850	> 9500	257	2420	219	340	121,5
3	I	74,2	30,6	158	231,3	7,4	20,5	4115	> 9500	286	1110	298	420	222,6
4	II	77,9	27,8	155	127,3	7,2	5,0	312	2456	12	222	312	289	39,0
5	II	78,7	27,7	158	122,7	7,1	5,2	396	2645	10	235	301	235	41,9
6	III	73,4	29,8	143	n	5,0	n	574	n	25	n	252	n	n
7	III	70,5	30,3	182	n	5,8	n	667	n	19	n	621	n	n
Poziomy fizjologiczne		60-78	32-49	53-159		4,15-7,47		205-555		3,0-25,0		109-315		13,7-25,6

Objaśnienie: n – nie oznaczono

Tab. 5. Wyniki analizy gazometrycznej próbek krwi koni grupy I, II i III pobranych w 72 godziny po podaniu paszy zawierającej salinomycynę

Nr konia	1	2	3	4	5	6	7
Diagnoza	Alkaloz metaboliczna	Alkaloz metaboliczna	Alkaloz metaboliczna	Norma	Alkaloz metaboliczna	Kwasica oddechowa	Norma
Grupa kliniczna	I	I	I	II	II	III	III
pH	7,49	7,46	7,42	7,39	7,45	7,37	7,39
pCO <sub>2</sub> mmHg	39,5	44,2	43,6	45,1	39	45,4	44
pO <sub>2</sub> mmHg	30	28	26	29	29	35	37
Hb mM/l	9,61	8,93	10,66	8,43	9,6	8,68	8,12
BE mM/l	6,22	6,73	3,27	1,29	2,94	0,63	1,37
BB mM/l	51,29	51,43	48,39	46,41	47,9	45,38	46
SBC mM/l	29,53	29,94	26,49	25,57	26,46	24,58	25,32
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> mM/l	30,04	31,27	28	26,94	26,93	25,83	26,28
SAT %	64,91	58,36	50,36	55,54	59,94	66,22	70,75
TCO <sub>2</sub> mM/l	31,25	32,62	29,33	28,32	28,12	27,22	27,62
H <sup>+</sup> M/l	32,36	34,67	38,02	40,74	35,48	42,66	40,74

a jedynie widoczne rozległe ogniska martwicze z obecnością złogów (wapnienie dystroficzne). Wątroba wykazywała ziarnisty rozpad cytoplazmy hepatocytów, nieznaczne nacieczenie tłuszczowe komórek beczkowych oraz słabą barwliwość jąder i cytoplazmy komórek (zmiany zwyrodnieniowo-martwicze).

**Analiza paszy.** Analizując paszę pod względem jakościowym i ilościowym wykryto salinomycynę sodową w stężeniu 61 ppm (61 mg/kg paszy). Przyjmując, że spożycie paszy treściwej u koni w wieku 1-2 lat i średniej masie ciała 300-350 kg może wynosić od 1-3 kg, zwierzęta mogły otrzymać 0,17-0,6 mg salinomycyny sodowej/kg m.c. Uwzględniając fakt, że obecność tego antybiotyku w paszy dla koni jest niedopuszczalna oraz przyjmując maksymalną dawkę dzienną salinomycyny 0,25 mg/kg m.c., która nie daje objawów, należy wnioskować, że właśnie ten antybiotyk jonoforowy był przyczyną zachorowań i upadków koni.

**Leczenie.** Leczenie zatruc antybiotykami jonoforowymi jest głównie leczeniem objawowym. W terapii stosuje się środki z grupy *adsorbentia* i *laxantia* (węgiel aktywowany, parafina płynna) podawane *per os* w celu eliminacji czynnika toksycznego z przewodu pokarmowego (2, 5). Bardzo ważna

jest terapia nawadniająca. Szczególnie u koni w ciężkim stanie zaleca się dożylnie podawanie płynów izotonicznych – PWE, 0,9% NaCl, 5% Glukoza (0,66-1,2 ml/min./kg m.c.), a także kroplowe wlewy prostygminy rozcieńczonej w roztworze soli fizjologicznej (6). Polecane są również niesterydowe środki przeciwbólowe, przeciwbólowe (Novasul, Bivetalgin, Novalgin), glikozydy nasercowe (Deslanosidum – 4-6 mg/zwierzę w 20% glukozie), witaminy z grupy B (Cobaphos, Combivit, Vit B compositum + Lever Extract), Cocarboxylasum (500-100 mg co 10-12 godzin), witamina C (2,5-5,0 g/zwierzę, przez 2-3 dni), witamina E, preparaty zawierające ATP (Biodyl), preparaty sterydowe (Vecort) i osłonowe podawanie antybiotyków.

Konie chore muszą mieć zapewniony spokój, nie należy ich transportować. W przypadkach szczególnie ciężkich należy wykonać eutanazję, gdyż leczenie doprowadza jedynie do chwilowej poprawy.

Okres rekonwalescencji u koni, które przeżyły jest bardzo długi. Nie należy poddawać ich stresom oraz obciążać znacznym wysiłkiem. U koni wyleczonych wskazane jest wykonanie badania elektrokardiograficznego.

### Wnioski

1. Zawartość salinomycyny w paszy w ilości 61 mg/kg jest przyczyną śmiertelnych zatruc u koni.
2. Najbardziej charakterystycznym objawem klinicznym zatrucia salinomycyną jest porażenie wiotkie tylnych kończyn.
3. W zatruciu salinomycyną następuje istotny wzrost transaminazy GOT i GPT w krwi oraz przesunięcie równowagi kwasowo-zasadowej w kierunku alkalicznym.
4. Podstawą do rozpoznania zatrucia salinomycyną jest stwierdzenie tego antybiotyku w paszy.

### Piśmiennictwo

1. Amend J. F., Nicholson R. L., Freeland L. R., King R. S., Mallon F. M., Stroup W. W.: Proc. 3rd Congress Europ. Ass. Vet. Pharmacology and Toxicology. MTP Press, Lancaster, UK, 1986.
2. Amstel S. R., Guthrie A. J.: Proc. Am. Ass. Equine Pract. Conf. Manhattan, 1986, s. 373.
3. Garbaliński T.: Farmakologia weterynaryjna. PWRiL, Warszawa 1984.
4. Gerhards H., Fenner A., Schonn H. A.: Dt. tierärztl. Wschr. 93, 323, 1993.
5. Hatch R. C.: Poisons having unique Effects. w: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. (Wyd.) Adams H. R. i wsp., Iowa State Univ. Press, Ames, Iowa 1988.
6. Hausmann R., Sasse H. H. L.: Tierärztl. Umsch. 46, 127, 1991.
7. Kamphues J., Meyer H., Liebler E. M., Johannsen A.: Dt. tierärztl. Wschr. 97, 12, 537, 1990.
8. Kwiatkowski Z. A.: Oporność bakterii na antybiotyki. PWN, Warszawa 1992.
9. Mollenhauer H. H., Rowe L. D., Witzel D. A.: Vet. Human Toxicol. 26, 1, 15, 1984.
10. Nel P. W., Kellerman T. S., Schultz R. A., Aarde N., Cotzer J. A. W., Basson A. T., Fourie N., Van der Walt J. J., Van Arde N.: J. S. Afr. vet. med. Ass. 59, 103, 1988.
11. Roliński Z.: Zarys farmakologii weterynaryjnej. PWRiL, Warszawa 1990.
12. Rollinson J., Taylor F. G. R.: Vet. Rec. 121, 126, 1987.
13. Ruczał Z.: Selektowność i mechanizmy działania antybiotyków na drobnoustroje. W: Antybiotyki – współczesny stan wiedzy. (Red.) Kowszyk-Gindiefer Z., Sobiczewski W., PWiWPCiL „Chemia”, Warszawa 1990.
14. Sagan Z., Śliwińska J.: Diagnostyka laboratoryjna zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej. PZWL, Warszawa 1988.
15. Tennant B., Evans C. D., Schwartz L. W., Gribble D. H., Kaneko J. J.: Vet. Clin. North Am. 3, 279, 1973.
16. Tretyn A.: Wapń w komórkach eukariotycznych. PWN, Warszawa 1994.

Adres autora: prof. dr hab. Józef Nicpoń, ul. Rezedowa 89, 54-515 Wrocław