

Wpływ wieku oraz pory doby na farmakokinetykę sulfadimidyny u cieląt^{*})

KRZYSZTOF JANUS, AGNIESZKA DEKA, KATARZYNA KOSTYRSKA, JOLANTA ANTOSZEK, SEBASTIAN SUSZYCKI, BEATA GROCHOWINA, ZBIGNIEW MUSZCZYŃSKI

Zakład Chemii Fizjologicznej Wydziału Biotechnologii i Hodowli Zwierząt AR, ul. Doktora Judyma 2, 71-466 Szczecin

Janus K., Deka A., Kostyrska K., Antoszek J., Suszycki S., Grochowina B., Muszczyński Z.
Influence of age and time of day on the pharmacokinetics of sulphadimidine in calves

Summary

The aim of the study was to determine the effect of age and time of day on the pharmacokinetics of sulphadimidine in calves. The experiment was carried out on 20 healthy Black-and-White breed calves. Sulphadimidine (44 mg/kg bw.) was administered per os on the tenth and twentieth days of the calves' lives. The pharmacokinetics of this drug was calculated according to the noncompartmental model, using results obtained in the slow phase (β) of elimination. Pharmacokinetic parameters of sulphadimidine were calculated in two time-intervals (7.00-19.00: day; 19.00-7.00: night).

The obtained results indicated that the age of calves significantly influenced the pharmacokinetic parameters of sulphadimidine. A significant increase in the volume of distribution (V_d), decrease of biological half-life ($t_{1/2\beta}$) and mean residence time (MRT), as well as an increase of metabolic clearance (Cl_m) of this sulphonamid were observed. Significant day-night differences ($p=0.05$) in $t_{1/2\beta}$, MRT and Cl_m of sulphadimidine were determined in 20-day-old calves.

The results obtained in this study suggest that the activity of enzymes involved in the metabolism of sulphadimidine increased with the age of calves. Day-night changes observed in older calves in some pharmacokinetic parameters of this sulphonamid may also indicate that in the activity of enzymes responsible for the biotransformation of sulphadimidine diurnal variations occur. From our observations it is of clinical importance that the time of day should be taken into account in studies of drug metabolism in cattle.

Keywords: sulphadimidine, calves, time of day

Sulfadimidyna (SDD) (2-[4'-aminobenzenosulfonamido-]-5-metylopirymidyna) jest sulfonamidem szeroko stosowanym w leczeniu różnych gatunków zwierząt (1, 3-5, 7, 9). Mechanizm działania SDD polega na konkurencyjnym antagonizmie z kwasem paraaminobenzoowym (PABA) i hamowaniu powstawania kwasu foliowego, niezbędnego do syntezy pirymidyn, będących składnikami kwasów nukleinowych (14, 38, 39). Efektem tego jest odwracalna inhibicja podziałów komórek bakteryjnych. Sulfadimidyna nie działa na te szczepy drobnoustrojów, które potrafią syntetyzować kwas foliowy (34, 37).

Sulfadimidyna łatwo przenika przez błony biologiczne, a jej stężenie w tkankach i płynach ustrojowych wynosi ponad 50% stężenia we krwi (18). Słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, natomiast łatwo przez barierę łożyskową (17, 21). Dostępność biologiczna sulfadimidyny po podaniu *per os* wynosi około 60%, natomiast jej wiązanie z białkami osoczymi (głównie albuminami) – 65-70% (36, 37). Elimi-

nacja SDD z organizmu zachodzi głównie na drodze nerkowej, w tym 70% w postaci zacetylowanej – jedynie niewielkie ilości tego sulfoamidu wydalone są wraz z moczem postaci niezmienionej (20, 24, 25, 27). Obecność dwóch grup metylowych w cząsteczce sulfadimidyny powoduje, iż w porównaniu z innymi sulfonamidami jest ona stosunkowo szybko eliminowana z organizmu (19, 23).

Sulfadimidyna wchodzi w interakcje z licznymi lekami. Leki znieczulające miejscowo oraz pochodne kwasu benzoowego działają antagonistycznie – znosząc jej działanie bakteriostatyczne (9). Niesteroiadowe leki przeciwzapalne (np. salicylany, indometacyna) wypierają SDD z połączeń z albuminami osocza, czego efektem jest skrócenie okresu półtrwania i zwiększenie toksyczności zwłaszcza w stosunku do układu krwiotwórczego, nerek i wątroby (21, 31).

Badania farmakokinetyczne wskazują na istnienie dobowych zmian metabolizmu wielu środków farmakologicznych (8, 13, 15, 16, 33). Zmiany te są m.in. spowodowane dobową rytmiką dostępności biologicznej leków oraz aktywności enzymów wątrobowych

^{*}) Badania wykonane i finansowane w ramach grantu BW/I/Z/22/98.

odpowiedzialnych za ich (leków) biotransformację (13, 15, 21).

Celem przeprowadzonych badań było określenie wpływu wieku cieląt oraz pory doby na farmakokinetykę sulfadimidyny.

Material i metody

Doświadczenie przeprowadzono na 20 klinicznie zdrowych cielętach rasy czarno-białej. Średnia masa użytych w doświadczeniu zwierząt wynosiła: cielęta 10-dniowe – $40,2 \pm 3,3$ kg, cielęta 20-dniowe – $49,9 \pm 4,5$ kg. W trakcie trwania eksperymentu zwierzęta utrzymywane były w ujednoczonych warunkach środowiskowych i żywione zgodnie z ogólnie przyjętymi normami. W trakcie trwania badań cielęta nie otrzymywały żadnych preparatów mogących wchodzić w interakcję farmakokinetyczną i biochemiczną z sulfadimidyną. Cielętom podano (o godz. 7⁰⁰) w 10. i 20. dniu życia *per os* sulfadimidynę (Jelfa, Polska) w dawce 44 mg/kg masy ciała.

Krew pobierano przed (0) oraz po upływie 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 oraz 24 godzin od podania substancji testowej. Krew pobierano do próbek z heparyną, a następnie odwirowywano (3000 g, 15 min.) w celu uzyskania osocza. Do czasu przeprowadzenia analiz próbki przechowywano w temperaturze -20°C . Stężenie sulfadimidyny w osoczu krwi oznaczono metodą spektrofotometryczną.

Farmakokinetykę sulfadimidyny określono według modelu niekompartmentowego (4, 14, 28). Średni czas przebywania sulfadimidyny w organizmie (MRT) oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC), ekstrapolowane w zakresie $0 \rightarrow \infty$, obliczono metodą „trapezów”. Wielkość parametrów farmakokinetycznych sulfadimidyny wyliczono w dwóch przedziałach czasowych (7⁰⁰-19⁰⁰ – „dzień” oraz 19⁰⁰-7⁰⁰ – „noc”), wykorzystując program TopFit v.2.0. Wyliczono następujące parametry farmakokinetyczne: objętość dystrybucji – V_d (l), względną objętość dystrybucji – V_d (l/kg), średni czas przebywania w organizmie – MRT (h), okres półtrwania $t_{1/2\beta}$ (h), klirens metaboliczny – Cl_m (ml/min), względny klirens metaboliczny – Cl_m (ml/min/kg).

Istotność różnic między obu grupami cieląt określono testem t-Studenta (program STATISTICA v. 6.0).

Wyniki i omówienie

Przeprowadzone badania wykazały istotny wpływ wieku na wielkość parametrów farmakokinetycznych sulfadimidyny. Stwierdzono istotnie ($p \leq 0,05$) większą objętość dystrybucji (o 4,5 l), mniejszą względną objętość dystrybucji (o 0,055 l/kg), krótszy ($p \leq 0,01$) średni czas przebywania w organizmie (o 1,9 h) i okres półtrwania (o 1,7 h) oraz większy ($p \leq 0,01$) klirens metaboliczny tego sulfonamidu (o 43,50 ml/min; 0,65 ml/min/kg) u cieląt 20-dniowych w porównaniu z cielętami 10-dniowymi (tab. 1).

Względna objętość dystrybucji sulfadimidyny (V_d – l/kg) u badanych cieląt była zbliżona do obserwowanej u kóz nubijskich (4), jagniąt (2) oraz osłów (28). Nieco niższe wielkości tego parametru farmakokinetycznego u bawołów stwierdził Jain i wsp. (7). Zdecydowanie mniejszą V_d tego sulfonamidu (0,3-0,5 l/kg) zaobserwowano u owiec (30), świń (39) oraz kóz (36).

Wielkości okresu półtrwania sulfadimidyny ($t_{1/2\beta}$) oraz średni czas przebywania w organizmie (MRT) u 10-dniowych cieląt wynosiły: $t_{1/2\beta}$ – 7,00 h, MRT – 8,50 h. Dane te są zbliżone do wyników badań przeprowadzonych na jagniętach (2) oraz dorosłych osłach (28). U cieląt 20-dniowych wartości te wynosiły odpowiednio: $t_{1/2\beta}$ – 5,30 h, MRT – 6,60 h. Nieco krótszy okres półtrwania oraz średni czas przebywania sulfadimidyny w organizmie zaobserwowano u dorosłych owiec (3, 30) oraz kóz (4, 26).

U większości gatunków zwierząt głównym szlakiem metabolicznym sulfadimidyny jest N-acetylowanie – jedna z podstawowych reakcji II fazy biotransformacji leków w organizmie (27, 31). Jednym z głównych enzymów biorących udział w tym procesie jest aryloamino-N-acetylotransferaza (NAT), zlokalizowana głównie w cytozolu hepatocytów (18, 22). Szybkość acetylowania sulfadimidyny zależy głównie od czynników wpływających na stężenie acetylo-CoA w komórce (5). Na podkreślenie zasługują międzygatunkowe różnice aktywności głównych szlaków metabolicznych sulfadimidyny (23). U niektórych gatunków zwierząt, np. osłów (28), kóz (36) oraz owiec (2, 30) znaczącą rolę w metabolizmie sulfadimidyny odgrywają reakcje hydroksylacji katalizowane przez enzymy kompleksu cytochromu P450 (CYP450). U cieląt 10-dniowych względny klirens metaboliczny sulfadimidyny (Cl_m) wyniósł 1,10 ml/min/kg, natomiast u cieląt 20-dniowych – 1,75 ml/min/kg. Zbliżone wielkości Cl_m tej substancji stwierdzono u dorosłych owiec (3, 30), kóz (26) oraz osłów (28). Nieco niższe wartości względnego klirensu metabolicznego sulfadimidyny zaobserwowali u jagniąt De Backer i wsp. (2), natomiast znacznie wyższe (7,5-10,0 ml/min/kg) – u dorosłych kóz – Elsheikh i wsp. (4). Yuan i wsp. (39) wykazali, iż metabolizm sulfadimidyny u świń jest zdecydowanie wolniejszy w porównaniu z innymi gatunkami zwierząt (wartości $Cl_m \approx 0,05$ ml/min/kg). Porównanie wyników badań własnych z danymi z piśmiennictwa wskazuje na istnienie wyraźnych różnic międzygatunkowych w farmakokinetyce tego sulfonamidu.

Na zmiany farmakokinetyki leków wraz z wiekiem zwierząt wpływa wiele czynników (2, 12). Absorpcja

Tab. 1. Wielkość parametrów farmakokinetycznych sulfadimidyny oceniana na podstawie stężeń leku modelowego w osoczu krwi u 10- i 20-dniowych cieląt ($n = 20$, $\bar{x} \pm s$)

Parametry farmakokinetyczne	Cielęta 10-dniowe	Cielęta 20-dniowe
V_d [l]	$29,00 \pm 3,04$	$33,50 \pm 3,87^*$
V_d [l/kg]	$0,725 \pm 0,068$	$0,670 \pm 0,059^*$
MRT [h]	$8,50 \pm 0,77$	$6,60 \pm 0,47^{**}$
$T_{1/2\beta}$ [h]	$7,00 \pm 0,64$	$5,30 \pm 0,55^{**}$
Cl_m [ml/min]	$44,00 \pm 3,92$	$87,50 \pm 7,94^{**}$
Cl_m [ml/min/kg]	$1,10 \pm 0,14$	$1,75 \pm 0,18^{**}$

Objaśnienia: * – istotność różnic przy $p \leq 0,05$, ** – przy $p \leq 0,01$

Tab. 2. Dobowe różnice wielkości parametrów farmakokinetycznych sulfadimidyny u 10-dniowych cieląt ($n = 20$, $\bar{x} \pm s$)

Parametry farmakokinetyczne	Pora doby	
	Dzień	Noc
V_d [l]	29,35 \pm 2,54	28,65 \pm 2,89
V_d [l/kg]	0,735 \pm 0,063	0,715 \pm 0,057
MRT [h]	8,00 \pm 0,93	9,00 \pm 0,77
$T_{1/2\beta}$ [h]	6,60 \pm 0,47	7,40 \pm 0,59
Cl_m [ml/min]	45,80 \pm 3,82	42,20 \pm 3,27
Cl_m [ml/min/kg]	1,15 \pm 0,09	1,05 \pm 0,07

Tab. 3. Dobowe różnice wielkości parametrów farmakokinetycznych sulfadimidyny u 20-dniowych cieląt ($n = 20$, $\bar{x} \pm s$)

Parametry farmakokinetyczne	Pora doby	
	Dzień	Noc
V_d [l]	34,30 \pm 2,97	33,70 \pm 2,49
V_d [l/kg]	0,680 \pm 0,053	0,660 \pm 0,047
MRT [h]	5,80 \pm 0,65	7,40 \pm 0,78*
$T_{1/2\beta}$ [h]	4,70 \pm 0,37	5,90 \pm 0,57*
Cl_m [ml/min]	91,00 \pm 8,12	84,00 \pm 6,87*
Cl_m [ml/min/kg]	1,82 \pm 0,17	1,68 \pm 0,12*

Objaśnienie : * – istotność różnic przy $p \leq 0,05$

leków u bardzo młodych zwierząt jest z reguły istotnie mniejsza, ze względu na stopień rozwoju czynnościowego (zwiększone pH w żołądku powoduje zmiany rozpuszczalności i stopnia zjonizowania wielu środków farmakologicznych) i morfologicznego przewodu pokarmowego (2, 10). Wiązanie leku z białkami osocza – głównie albuminami – będące jednym z głównych czynników decydujących o jego dystrybucji jest (z reguły) w pierwszych dniach życia bardzo niskie, szybko zwiększając się wraz z wiekiem (11, 12). Decyduje o tym przede wszystkim niskie stężenie albumin w osoczu krwi (11). Efektem tego jest zwiększenie objętości dystrybucji leku i jego frakcji ulegającej filtracji w kłębkach nerkowych (24, 25, 27). Wykazano także, że białka wiążące środki farmakologiczne charakteryzują się w pierwszych dwóch tygodniach życia mniejszą liczbą miejsc receptorowych i mniejszą „efektywnością” tych miejsc (2, 10). Ma to istotne znaczenie w przypadku leków wykazujących silne powinowactwo do białek, głównie osoczowych (12). Zwierzęta w okresie neonatalnym charakteryzują się również niewielką wydolnością metaboliczną wątroby. Efektem tego jest mniejsza szybkość wielu reakcji, zarówno I (utlenianie, hydroksylacja), jak i II fazy (sprzęganie) biotransformacji środków farmakologicznych (2, 8, 10-12). Należy jednak zaznaczyć, iż wątrobowe enzymy metabolizujące leki stosunkowo szybko osiągają aktywność porównywalną z aktywnością u osobników dorosłych (10-12). Niewielką aktywność enzymów mikrosomalnych hepatocytów

w okresie neonatalnym tłumaczy się m.in. niskim poziomem fosfolipidów w błonie mikrosomalnej (29). Wzrost ich aktywności w czasie rozwoju organizmu związany jest z różnicowaniem siateczki śródplazmatycznej (35), nasiloną syntezą cytochromu P450 (6) oraz zwiększeniem ilości fosfatydylocholiny, niezbędnej do „ujawnienia” się pełnej aktywności metabolicznej układu CYP450 (29).

U cieląt 10-dniowych nie zaobserwowano istotnych dziennie-nocnych (D/N) różnic wielkości badanych parametrów farmakokinetycznych sulfadimidyny: V_d – (D/N = +0,7 l; +0,02 l/kg); MRT – (D/N = -1,0 h); $t_{1/2\beta}$ – (D/N = -0,8 h); Cl_m – (D/N = +3,6 ml/min; +0,1 ml/min/kg) (tab. 2). U cieląt 20-dniowych również nie zaobserwowano istotnych dziennie-nocnych (D/N) różnic wielkości V_d – (D/N = +0,7 l; +0,02 l/kg). Stwierdzono natomiast istotne ($p \leq 0,05$) dziennie-nocne różnice wielkości pozostałych parametrów farmakokinetycznych sulfadimidyny: MRT – (D/N = -1,6 h); $t_{1/2\beta}$ – (D/N = -1,2 h); Cl_m – (D/N = +7,0 ml/min; +0,14 ml/min/kg) (tab. 3).

Analiza powyższych wyników wskazuje pośrednio na istnienie dobowych zmian aktywności enzymów odpowiedzialnych za metabolizm sulfadimidyny u 20-dniowych cieląt (przy braku takich zmian u cieląt młodszych). Wielkość parametrów farmakokinetycznych może świadczyć, iż u cieląt starszych aktywność enzymów biorących udział w acetylacji i hydroksylacji tego leku jest większa w ciągu dnia. Szczegółowe wyjaśnienie istnienia dziennie-nocnych różnic wielkości parametrów farmakokinetycznych sulfadimidyny u starszych cieląt jest stosunkowo trudne. W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć jedynie bardzo niewiele publikacji dotyczących oceny dobowych zmian aktywności enzymów biorących udział w biotransformacji leków, a przeprowadzonych na zwierzętach gospodarskich (8, 21). Należy mieć na uwadze fakt, że dziennie-nocne zmiany aktywności enzymów biorących udział w biotransformacji leków mogą być związane z dobowymi zmianami sekrecji niektórych hormonów, zwłaszcza steroidowych (13, 16, 32, 33). Hormony te mają znaczny wpływ na aktywność polimerazy RNAII, a więc pośrednio na powstawanie mRNA w komórkach wątrobowych, co z kolei znajduje odbicie w indukcji lub inhibicji syntezy enzymów biorących udział zarówno w I, jak i II fazie biotransformacji wątrobowej (35).

Podsumowując, wiek cieląt jest istotnym czynnikiem modyfikującym farmakokinetykę sulfadimidyny. U cieląt starszych na szybkość eliminacji tego sulfonamidu z organizmu wpływa też pora doby. Może to wskazywać, że wraz z wiekiem cieląt pojawiają się dziennie-nocne różnice aktywności enzymów biorących udział w biotransformacji sulfadimidyny. Uzyskane wyniki mogą mieć znaczenie w praktyce weterynaryjnej, wskazując na konieczność uwzględniania pory doby jako czynnika modyfikującego metabolizm leków.

Piśmiennictwo

1. Davies A. M., McKenzie N. M.: Pharmacokinetics of baquiloprim and sulphadimidine in pigs after intramuscular administration. Res. Vet. Sci. 1994, 57, 69-74.
2. De Backer P., Belpaire F. M., Bogaert M. G., Debackere M.: Pharmacokinetics of sulfamerazine and antipyrine in neonatal and young lambs. Am. J. Vet. Res. 1982, 43, 1744-1751.
3. Elsheikh H. A., Ali B. H.: The effect of experimental fascioliasis on the pharmacokinetics of antipyrine and sulphadimidine in desert sheep. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1997, 20, 167-172.
4. Elsheikh H. A., Osman I. A., Abdullah A. S.: The effect of water deprivation on the pharmacokinetics of antipyrine and sulphadimidine following intravenous administration in Nubian goats. Vet. Res. Commun. 1997, 21, 587-597.
5. El-Banna H. A.: Pharmacokinetic interactions between flunixin and sulphadimidine in horse. Dt. Tierärztl. Wschr. 1999, 106, 400-403.
6. Galtier P., Kaddouri M., Beckhoutte C., Alvine M.: Ontogenic and catalytic characterization of sheep liver cytochromes P450IIB and P450IIIA. Acta Vet. Scand. 1991, 87, 219-222.
7. Jain S. K., Punia J. S., Garg B. D.: Pharmacokinetics and urinary excretion of sulphadimidine in buffalo calves. J. Vet. Med. A. 2000, 47, 501-505.
8. Janus K., Suszycka J., Muszczyński Z.: Dobowe zmiany szybkości biotransformacji antypiryny u cieląt. Medycyna Wet. 1998, 54, 314-317.
9. Kaemmerer K., Kietzmann M.: Untersuchungen über die Kinetik von Sulfonamidkombinationen bei Ratte, Kalb und Schwein. Zbl. VetMed. 1992, 29, 779-790.
10. Kawalek J. C., El-Said K. R.: Maturational development of drug metabolizing enzymes in sheep. Am. J. Vet. Res. 1990, 51, 2044-2048.
11. Kearns G. L., Reed M. D.: Clinical pharmacokinetics in infants and children, a reappraisal. Clin. Pharmacokinet. 1999, 17, 29-52.
12. Klinger W.: Biotransformation of drugs and other xenobiotics during postnatal development. Pharmacol. Therap. 1998, 16, 377-401.
13. Krzyżak G., Plewka A., Czekaj P., Kamiński M.: Rytmika dobowo i sezonowa mikrosomalnego układu oksydaz o funkcji mieszanej w wątrobie szczurów 60- i 100-dniowych. Fol. Med. Cracov. 1990, 31, 237-250.
14. Kumar R., Singh A. P., Rai A. K.: Pharmacokinetics, bioavailability and dosage regimen of sulphadimidine in camel (*Camelus dromedarius*) under hot, acid environmental conditions. Vet. Res. 1999, 30, 39-47.
15. Markiewicz A.: Chronobiologiczne uzależnienie dostępności leków. Pol. Tyg. Lek. 1983, 38, 305-308.
16. Markiewicz A.: Chronofarmakologia. Przegl. Lek. 1996, 33, 991-994.
17. Mody S. K., Tripathi R. H., Makkar M. S., Malik J. K.: Influence of experimental fever on the plasma levels of sulphadimidine in buffalo calves following oral administration. Indian. J. Anim. Sci. 1992, 62, 647-648.
18. Natsuhori M., Witkamp R. F., Van Klooster G. A. E., Van Miert A. S. J. P. A. M.: Metabolism of antipyrine and sulphadimidine in dwarf goats – effect of enzyme inducing agents Phenobarbital, troleandomycin and rifampicin. Xenobiotica 1992, 25, 491-499.
19. Navaz M., Khan F. H.: Pharmacokinetics and urinary excretion of sulphadimidine in sheep and goat. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1979, 2, 129-132.
20. Navaz M., Navaz R.: Pharmacokinetics and urinary excretion of sulphadimidine in sheep during summer and winter. Vet. Rec. 1983, 112, 379-381.
21. Navaz M.: Some physiological factors affecting disposition of sulphadimidine in sheep during summer and winter. Pakistan. Vet. J. 2001, 3, 137-140.
22. Nows J. F. M., Vree T. B., Baakman M., Driessens F., Smulders A., Holtkamp J.: Disposition of sulphadimidine and its N4-acetyl and hydroxymetabolites in horse plasma. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1985, 8, 303-311.
23. Nows J. F. M., Vree T. B., Breukink H. J.: Pharmacokinetics hydroxylation and acetylation of sulphadimidine in mammals, birds, fish, reptiles and mollusks, [w:] Van Miert A. S. J. P. A. M., Bogaert M. G., DeBackere M.: „Comparative Veterinary Pharmacology, Toxicology and Therapy”. Kluwer Academic Publishing Group, 1986, 301-318.
24. Nows J. F. M., Vree T. B., Baakman M., Driessens F., Vellenga L., Mevius D.: Pharmacokinetics, renal clearance, tissue distribution and residue aspects of sulphadimidine and its N4-acetyl metabolite in pigs. Vet. Q. 1986, 6, 123-135.
25. Nows J. F. M., Van Miert A. S. J. P. A. M., Van Gogh H., Van Watson A. D., Vree T. B.: Effect of tick-borne fever on metabolism and renal clearance of sulphadimidine in goats. Pharm. Weekbl. 1987, 9, 91-97.
26. Nows J. F. M., Meesen B. P. W., Van Gogh H.: The effect of testosterone and ruting on the metabolism and pharmacokinetics of sulphadimidine in goats. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1988, 11, 145-154.
27. Nows J. F. M., Mevius D., Vree T. B., Degen M.: Pharmacokinetics and renal clearance of sulphadimidine, sulphamerazine and sulphadiazine and their N4-acetyl and hydroxy metabolites in pigs. Vet. Q. 1989, 11, 78-86.
28. Oukessou M., Alsouss L.: Pharmacokinetics of sulfonamides and trimethoprim in the donkey (*Equus asinus*). J. Vet. Med. 1998, 45, 191-198.
29. Plewka A., Plewka D., Kamiński M.: Induktorowe modyfikacje poziomu wątrobowego cytochromu P-450 w funkcji wieku szczura. Post. Hig. Med. Dośw. 1994, 48, 457-480.
30. Pulido E., Meot F., Sumano H., Boivin R.: Comparative pharmacokinetics of sulfamethazine in plasma and parotid saliva of sheep. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1998, 21, 138-143.
31. Shimoda M., Okamoto K., Sikazwe G., Fujii C., Son D. S.: Deacetylation as a determinant of sulphonamide pharmacokinetics in pigs. Vet. Q. 1997, 19, 186-191.
32. Sieradzki J.: Problemy badania rytmiczności zjawisk (na przykładzie biorytmów hormonów). Pol. Tyg. Lek. 1983, 38, 293-295.
33. Starek A., Rachtan R., Piekoszewski W.: Eliminacja fenacetyny i antypiryny u szczurów w różnych porach doby. Fol. Med. Cracov. 1990, 31, 251-257.
34. Van Gogh H., Van Deurzen E. J. M., Van Duin C. T. M.: Effect of diarrhoea on the pharmacokinetics of sulphadimidine in the goat. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1984, 7, 303-305.
35. Vaxman D. J.: Interactions of hepatic cytochromes P-450 with steroid hormones. Biochem. Pharmacol. 1998, 37, 71-88.
36. Witkamp R. F., Van Klooster G. A. E., Nijmeijer S. M., Kolker H. J., Noordhoek J., Van Miert A. S. J. P. A. M.: Hormonal regulation of oxidative drug metabolism in the dwarf goats. The effect of sex and hormonal treatment on plasma disposition and metabolite formation of sulphadimidine. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1993, 16, 56-62.
37. Youssef S. A., El-Gendi A. Y. J., El-Sayed M. G. A., Atef M., Abdelsalam S. A.: Some pharmacokinetic and biochemical aspects of sulphadiazine and sulphadimidine in ewes. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1981, 4, 173-182.
38. Yuan Z. H., Fung K. F.: Pharmacokinetics of sulphadimidine and its N4-acetyl metabolite in healthy and diseased rabbits infected with *Pasteurella multocida*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1992, 13, 192-197.
39. Yuan Z. H., Miao X. O., Yin Y. H.: Pharmacokinetics of ampicillin and sulphadimidine in pigs infected experimentally with *Streptococcus suum*. J. Vet. Pharmacol. Ther. 1997, 20, 318-322.

Adres autora: prof. dr hab. Krzysztof Janus, ul. Łużycka 7/4, 74-100 Gryfino; e-mail: K.Janus@biot.ar.szczecin.pl

SOMA T., ISCHII H., HARA M., OHE K., HAGIMORI I., ISHIKAWA Y., TANENO A.: Wykrycie antygenu wirusa nosówki w surowicy psów i jego znaczenie diagnostyczne. (Detection of canine distemper virus antigen in canine serum and its application to diagnosis). Vet. Rec. 153, 499-501, 2003 (16)

Wykryto testem ELISA obecność wirusa nosówki (CDV) w surowicach psów. Uzyskane wyniki porównano z danymi uzyskanymi w badaniu surowic testem ELISA na obecność przeciwciał dla CDV. Badania par surowic 26 psów zakażonych na drodze naturalnej wirusem nosówki wykazały w pierwszym badaniu 26,9% surowic reagujących dodatnio, w badaniu drugim przeprowadzonym po 3 tygodniach – 11,5% surowic reagujących dodatnio. Antygen wirusa nosówki występował w surowicach 3 z 10 psów reagujących ujemnie w drugim badaniu w kierunku obecności przeciwciał dla CDV w teście ELISA. Antygen wirusa stwierdzono też w surowicy psów SPF 4 tyg. po szczepieniu przeciwko nosówce.

G.

WESCHE P., BOND R.: Izolacja *Malassezia pachydermatis* od nosorożców w niewoli. (Isolation of *Malassezia pachydermatis* from the captive rhinoceroses). Vet. Rec. 153, 404-405, 2003 (13)

Wykonano bezpośrednie posiewy na stale zmodyfikowane podłoże Dixon metodą odciskową z 8 miejsc ciała od 17 białych nosorożców (*Cerathotherium simum simum*), 21 czarnych nosorożców (*Diceros bicornis michaeli*) i 4 nosorożców indyjskich (*Rhinoceros unicornis*). Ogółem zbadano 29 samic i 13 samców trzymanych w niewoli. Posiewy wykonano z 8 miejsc ciała: z linii środkowej grzbietu i brzucha, prawej i lewej małżowiny usznej, prawej i lewej pachy, lewego i prawego podudzia. Posiewy inkubowano w warunkach tlenowych w 32°C przez 7 dni. *M. pachydermatis* wyizolowano od 4 nosorożców z ogrodnów zoologicznych i 26 z parków narodowych. U zdrowych osobników na skórze występowało od 0,2 do 6,1 jtk/cm², u nosorożców z chorobami skóry aż 18,4 jtk *M. pachydermatis*/cm².

G.