Artykuł przeglądowy *Review*

Rola pirogenów egzo- i endogennych oraz prostaglandyn w powstawaniu gorączki u ptaków

KATARZYNA DUDEK

Katedra Biochemii i Fizjologii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Dudek K.

Role of exogenous and endogenous pyrogens and prostaglandins in the development of fever in birds

Summary

Fever is the oldest clinical sign in animal diseases and part of a response to infections. It is characterized by an increase in body temperature resulting from an alteration of the hypothalamic set-point. Fever is caused by exogenous pyrogens, such as bacteria, bacterial endotoxins (lipopolysaccharides, LPS), viruses, fungi, protozoa, which induce monocytes, macrophases and other cells including T lymphocytes and granulocytes to produce and release peptides called endogenous pyrogens (pyrogenic cytokines), e.g. interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6), or tumor necrosis factor (TNF). Endogenous pyrogens act on the central nervous system and the temperature is adjusted to a new, increased set-point. Birds are able to develop fever in response to bacterial infections, such as Escherichia coli (E. coli), Pasteurella multocida P.multocida) infections or bacterial endotoxin, e.g. E. coli or Salmonella typhimurium (S. typhimurium) endotoxins. LPS causes the development of behavioral changes, as well as leads to reduced food and water intake. Fever in birds depends on many factors: age, route of endotoxin administration or the ambient temperature. IL-1β, the major endogenous pyrogen, induces fever in birds. The central mechanisms of fever in birds differ from those in mammals since prostaglandin E_2 (PGE_2), the central mediator of fever in mammals, is probably not involved in the development of fever in birds.

Keywords: birds, fever, LPS, IL-1β, PGE_2

Gorączka powstaje w odpowiedzi na czynniki różnego pochodzenia, rozpoznawane przez komórki immunokompetentne organizmu jako obce. Jest reakcją obronną organizmu, patofizjologiczną i wysoce uporządkowaną (7, 15, 16). Gorączka charakteryzuje się wzrostem temperatury wewnętrznej i całego organizmu, wskutek przestawienia do wyższych wartości podwzgórzowego punktu nastawczego regulacji temperatury wewnętrznej (set-point) (7-9, 15, 16). Dzięki sprawnym mechanizmom termoregulacyjnym temperatura wewnętrzna dostrajana jest do nowego, podwyższonego set-point (7, 8, 15-17). W indukowaniu gorączkowego wzrostu temperatury wewnętrznej ściśle zaangażowane są pirogeny egzogenne, które aktywują komórki immunokompetentne układu obronnego krwi i tkanek (granulocyty, monocyty, makrofagi oraz limfocyty T) do syntezy pirogenów endogennych, uwalnianych do krwi i oddziaływujących na centralny układ nerwowy (5, 7, 9, 10, 15-17). Pirogenem egzogennym może być każdy czynnik, który posiada zdolność do aktywowania syntezy i uwalniania pirogenu endogennego z komórek immunokompetentnych organizmu (15, 16). Do najczęściej stosowanych pirogenów egzogennych w badaniach doświadczalnych należą pirogeny pochodzenia bakteryjnego: fragmenty ścian komórkowych bakterii Gram-ujemnych, tj. cząsteczka lipidu A – aktywny składnik lipopolisacharydu (endotoksyna, lipopolysaccharide, LPS) lub peptydy muramylowe, czyli glikoproteinowe, monomeryczne składniki peptydoglikanów ścian bakterii Gram-dodatnich (6, 7, 10, 15-17). Pirogeny pochodzenia bakteryjnego stosuje się powszechnie w badaniach nad mechanizmem gorączki towarzyszącej infekcji ogólnoustrojowej (6, 15, 16). LPS poza właściwościami pirogennymi, toksycznymi oraz immunostymulacyjnymi indukuje powstawanie wielu behawioralnych zmian towarzyszących gorączce, takich jak zmniejszenie apetytu czy przyjmowania wody (1, 10). Pirogeny endogenne również wykazują szereg właściwości biologicznych, między innymi aktywację syntezy białek ostrej fazy, hiperalgezję czy działanie sedatywne, określanych jako zespół zachowań towarzyszących chorobie (sickness behavior) (5, 15). W rozwoju gorączkowego wzrostu temperatury ciała prawdopodobnie zaangażowane są prostaglandyny z serii E (PGE), których synteza odbywa się dzięki aktywnemu metabolizmowi kwasu arachidonowego, uwalnianego z fosfolipidów błon komórkowych (6, 7, 15, 16). Prostaglandyna E_2 znana jest jako jeden z głównych centralnych mediatorów gorączki u większości ssaków, natomiast u ptaków pirogenne działanie PGE_2 nadal pozostaje pod dużym znakiem zapytania (1, 2, 7, 13, 16).

Rola pirogenów egzogennych w powstawaniu gorączki u ptaków

Ptaki, podobnie do ssaków, są zdolne do rozwinięcia gorączki w odpowiedzi na bakteryjne infekcje lub endotoksyny (2, 13). Pirogenne działanie bakterii u ptaków zaobserwowano podczas badań przeprowadzonych między innymi na gołębiach i brojlerach. Dootrzewnowa iniekcja żywych oraz inaktywowanych komórek bakterii *Pasteurella multocida* u gołębi powodowała gorączkę około 7-8 godzin po iniekcji ze wstępnym spadkiem temperatury w kloace podczas pierwszych 3 godzin po iniekcji. Natomiast domięśniowa iniekcja komórek *Escherichia coli* B czy W u brojlerów spowodowała znaczny wzrost temperatury w kloace po 12 godzinach od momentu iniekcji. Wzrost ten utrzymywał się do 24 godzin po iniekcji. Około 4 godzin po iniekcji zanotowano wstępny spadek temperatury w kloace, która następnie wzrosła, osiągając szczyt około 16 godzin po iniekcji (4).

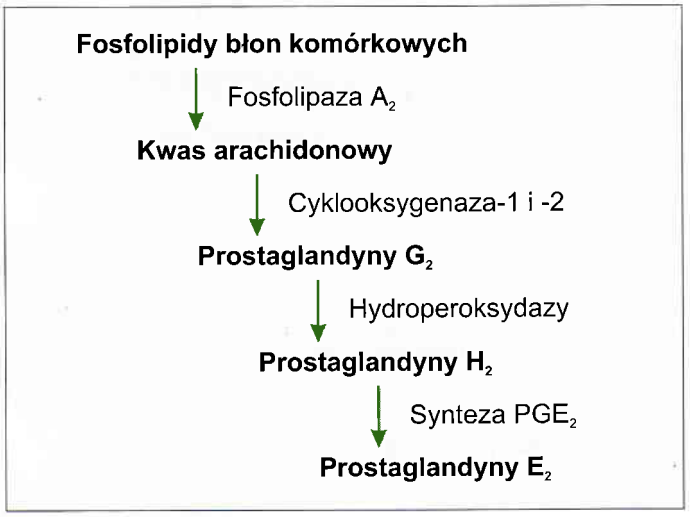
W badaniach nad mechanizmem gorączki u ptaków najczęściej stosowany jest LPS, którego pirogenne działanie prawdopodobnie zależy od wieku, drogi oraz pory podania endotoksyny (9, 13). Znane są sprzeczne informacje na temat wpływu wieku na powstawanie gorączki u ptaków wskutek iniekcji endotoksyn bakteryjnych. Badania przeprowadzone na kurczętach wykazały dodatnią korelację między wiekiem badanych ptaków a nasileniem gorączki po iniekcji endotoksyny. Natomiast dożylne iniekcje LPS *E. coli* i *Salmonella typhimurium* u kur niosek powodowały gorączkę ze szczytem wzrostu temperatury w kloace między 3. a 4. godziną po iniekcji oraz wykazały brak znaczącego wpływu wieku badanych ptaków na powstawanie gorączki. Obserwowano jedynie wydłużenie okresu latencji oraz redukcję szczytu wzrostu temperatury w kloace wraz ze wzrostem wieku badanych ptaków, a także większą wrażliwość 10-dniowych ptaków na pirogenne działanie LPS *E. coli* w porównaniu z *S. typhimurium* (3).

Wielokrotnie obserwowano wpływ drogi oraz pory podania LPS na powstawanie gorączki u ptaków. W doświadczeniu przeprowadzonym na brojlerach wykazano, że dożylna iniekcja LPS *E. coli* powodowała niewielki wzrost temperatury w kloace około 1 h po iniekcji. Wyraźny wzrost temperatury w kloace u brojlerów rozpoczął się około 2 h po iniekcji ze szczytem wzrostu około 3 h po iniekcji w porównaniu z kontrolą. Ustępowanie gorączki po dożylnej iniekcji LPS miało gwałtowny charakter i nastąpiło natychmiast po szczycie wzrostu temperatury w kloace. Domózgowa iniekcja LPS u brojlerów powodowała natomiast natychmiastowy wzrost temperatury w kloace w porównaniu z kontrolą ze szczytem wzrostu około 3 h po iniekcji, tak jak to miało miejsce w przypadku dożylnej iniekcji LPS. Ustępowanie gorączki nastąpiło natychmiast po szczycie wzrostu temperatury w kloace i miało powolny charakter (9). Gorączkę powodowaną domózgową iniekcją LPS obserwowano również wskutek dopodwzgórzowej iniekcji endotoksyny u kurcząt (4). Natomiast badania przeprowadzone na brojlerach, podczas których zastosowano dootrzewnową iniekcję LPS *E. coli* wykazały gorączkę u ptaków utrzymującą się około 15 godzin. Szczyt wzrostu temperatury wewnętrznej zanotowano wówczas około 3. godziny po iniekcji LPS (2). Przy użyciu biotelemetrycznego pomiaru temperatury wewnętrznej u gołębi zbadano wpływ dożylnej iniekcji LPS *E. coli* na temperaturę wewnętrzną. W doświadczeniu tym uzyskano klasyczny, dwufazowy model gorączki (11-13).

Tab. 1. Pirogeny egzo- i endogenne (13, 14)

Pirogeny egzogenne	Pirogeny endogenne
Pirogeny pochodzenia biologicznego: bakterie lub ich pochodne: składniki ścian bakterii Gram-ujemnych (lipopolisacharydy, LPS) lub bakterii Gram-ujemnych (peptydy muramylowe), wirusy, grzyby, pierwotniaki	Z grupy interleukin (IL): IL-1α, IL-β, IL-6, IL-8, IL-11
Pozaustrojowe czynniki: roślinne pektyny, alkaloidy, polinukleotydy, immunoadiuwanty	Z grupy interferonów (IFN): IFN-α_2, IFN-β, IFN-γ
Wewnątrzustrojowe czynniki: kompleksy antygen–przeciwciało, niektóre metabolity, zaktywowane fragmenty dopełniacza	Z grupy czynników martwicy guza (tumor necrosis factor, TNF): TNF-α, TNF-β
Nocyceptywne bodźce fizyczne	Z grupy innych cytokin: MIP-1 (macrophage inflammatory protein-1), CNTF (ciliary neurotrophic factor), AFGF (acid fibroblast growth factor), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor), LIF (leukemic inhibitory factor)
Terpentyna	

Dwufazowy model gorączki wskutek dożylnej iniekcji LPS *E. coli* uzyskano podczas innych badań przeprowadzonych również na gołębiach (14). Dożylna iniekcja LPS około godziny 13., po 30-minutowym okresie latencji powodowała spadek temperatury wewnętrznej (pierwsza faza) (11-13). Prawdopodobnie było to spowodowane szokiem endotoksynowym (12). Wstępny lub przedłużający się spadek temperatury wewnętrznej powodowany dożylną iniekcją LPS zanotowano również podczas badań przeprowadzonych na kurczętach i gołębiach oraz w następstwie dootrzewnowej iniekcji *P. multocida* u gołębi. Podczas innych badań uzyskano model monofazowej gorączki niezależnie od drogi podania LPS (13). Znaczny wzrost temperatury wewnętrznej zanotowano około 3,5 h po iniekcji ze szczytem wzrostu około 5 h (między godziną 18^{00} a 20^{00}) po iniekcji (druga faza). Po osiągnięciu maksymalnego poziomu w ciągu dnia temperatura wewnętrzna zaczęła obniżać się, utrzymując się podczas nocy na nieco wyższym poziomie w porównaniu z kontrolą (11-13). Natomiast iniekcja LPS podczas nocy



Ryc. 1. Synteza prostaglandyn (13)

wywołała klasyczny model monofazowej gorączki, bez poprzedzających spadków temperatury wewnętrznej (11, 12). Temperatura wewnętrzna wzrosła natychmiast po iniekcji ze szczytem wzrostu około 5 h po iniekcji. Po osiągnięciu maksymalnego poziomu również zaczęła się obniżać. Około jednej godziny poprzedzającej włączenie światła w pomieszczeniu (światło włączano o godzinie 9^{00}) temperatura wewnętrzna zaczęła wzrastać i utrzymywała się w ciągu dnia na poziomie zbliżonym do kontroli. Długość czasu trwania stanu gorączkowego u gołębi po zastosowaniu dożylnej iniekcji LPS była zależna od tego czy dokonywano iniekcji w ciągu dnia, czy też w nocy. Jeśli iniekcja była przeprowadzona w ciągu dnia, stan gorączkowy utrzymywał się 13 godzin, natomiast jeśli LPS podano w godzinach nocnych, wówczas gorączka trwała tylko 9 godzin. Gorączka rozwijana w ciągu nocy wskutek dożylnej iniekcji LPS była krótsza, ale bardziej nasilona w porównaniu z gorączką w ciągu dnia (11, 12). Zarówno u gołębi, u których wyzwalano gorączkę, jak i u kontrolnych, obserwowano wyraźny okołodobowy rytm, przejawiający się wzrostem temperatury wewnętrznej w ciągu dnia i jej spadkiem w nocy z maksymalnymi wartościami temperatury wewnętrznej między godziną 18^{00} a 20^{00} oraz minimalnymi między godziną 5^{00} a 6^{00} (11, 13). Okołodobowa rytmiczność temperatury wewnętrznej u ptaków była zachowana pomimo indukcji gorączkowego wzrostu temperatury wewnętrznej u gołębi przez dożylną iniekcję LPS. Mechanizmy kontrolujące okołodobową rytmicznością temperatury wewnętrznej u ptaków są niezależne od mechanizmów warunkujących gorączkowy wzrost temperatury wewnętrznej (11). Podobny model eksperymentalny zastosowano podczas domózgowej iniekcji LPS *E. coli* u gołębi. Domózgowa iniekcja LPS w ciągu dnia nie wywołała gorączki u gołębi. Temperatura wewnętrzna ptaków zaczęła obniżać się od momentu wyłączenia światła w pomieszczeniu (światło wyłączano o godzinie 21^{00}) i utrzymywała się na podwyższonym poziomie podczas nocy w porównaniu z kontrolą. Natomiast domózgowa iniekcja LPS podczas nocy powodowała znaczny wzrost temperatury wewnętrznej gołębi ze szczytem wzrostu około 5 h po iniekcji. Następnie obserwowano spadek temperatury wewnętrznej i ponowny jej wzrost do momentu włączenia światła w pomieszczeniu. Temperatura wewnętrzna utrzymywała się na podobnym poziomie w ciągu dnia w porównaniu z kontrolą. Po domózgowej iniekcji LPS obserwowano inny czas powrotu temperatury wewnętrznej gołębi w zależności od tego, czy iniekcje były wykonywane w ciągu dnia, czy też w nocy. Temperatura wewnętrzna po dziennej domózgowej iniekcji LPS powróciła do normalnych wartości około 19 h po iniekcji, natomiast w przypadku nocnej iniekcji czas powrotu był krótszy o 10 h (12).

Pirogeny bakteryjne wykazują ponadto działanie hipotermiczne u ptaków. Dowodem na to są badania, które wykazały, że dootrzewnowa iniekcja wysokiej dawki inaktywowanej bakterii *P. multocida* u gołębi, dożylna iniekcja pirogenu bakteryjnego *Salmonella abortus equi* u kurcząt oraz dożylna iniekcja wysokiej dawki endotoksyny u kur powodowały obniżenie temperatury wewnętrznej (4, 11).

Rola pirogenów endogennych w powstawaniu gorączki u ptaków

W badaniach nad udziałem pirogenów endogennych w indukowaniu gorączki u brojlerów udowodniono pirogenne działanie interleukiny-1β (IL-1β). Domózgowa iniekcja IL-1β powodowała wzrost temperatury w kloace u broilerów. Wyraźny wzrost temperatury w kloace pojawił się około 4 h po iniekcji i utrzymywał się na wysokim poziomie. Około 6 h po iniekcji nie obserwowano ustępowania gorączki (9). IL-1β, jeden z najważniejszych pirogenów endogennych, prawdopodobnie uczestniczy w powstawaniu gorączki u ptaków.

Rola prostaglandyn w powstawaniu gorączki u ptaków

Pirogenna funkcja prostaglandyn u ssaków pozostaje bezsporna, natomiast u ptaków nadal budzi wątpliwości. Wśród publikacji na ten temat spotyka się zarówno zwolenników, jak i przeciwników tej koncepcji. Dowodem na udział prostaglandyn w powstawaniu gorączki u ptaków są badania przeprowadzone na brojlerach. Prawdopodobnie gorączka u brojlerów podlega mechanizmom działającym wewnątrz lub w pobliżu narządu naczyniowego blaszki krańcowej (*organum vasculosum laminae terminalis*, OVLT) leżącym w okolicy części przedwzrokowej przedniego podwzgórza, miejsca występowania ośrodka termoregulacji, gdzie pirogen endogenny uczestniczy w syntezie i uwalnianiu prostaglandyn (9, 15). Na szczególną uwagę zasługują również badania przeprowadzone na dorosłym drobiu, podczas których zanotowano wzrost temperatury wewnętrznej w następstwie dopodwzgórzowej iniekcji prostaglandyn, natomiast dożylna iniekcja indometacyny u brojlerów, inhibitora syntezy prostaglandyn, przeprowadzona 15 minut przed dożylną iniekcją

endotoksyny *E. coli* powodowała całkowitą blokadę gorączki w porównaniu z kontrolą. W analogiczny sposób w miejsce indometacyny podano jej rozpuszczalnik 4% $NaHCO_3$ i wówczas nie obserwowano żadnego wpływu na gorączkę u brojlerów. Ponadto, badania przeprowadzone na gołębiach wykazały, że gorączka indukowana inaktywowanymi bakteriami była zablokowana przez salicylan sodu, natomiast iniekcja indometacyny i aspiryny powodowała spadek temperatury wewnętrznej u kurcząt i gołębi (9, 13). Zarówno salicylan sodu, jak i aspiryna należą do inhibitorów syntezy prostaglandyn.

Z drugiej strony, publikacje na temat gorączki podają sprzeczne informacje na temat udziału prostaglandyn w powstawaniu gorączki u ptaków. Biotelemetryczny pomiar temperatury wewnętrznej u gołębi wykazał, że dożylna lub domózgowa iniekcja PGE_2 spowodowała spadek temperatury wewnętrznej, który utrzymywał się do końca dziennej fazy, do godziny 21^{00}, natomiast dopodwzgórzowa iniekcja PGE_1 u kurcząt powodowała gorączkę, która została wzmocniona i przedłużona przez podanie indometacyny. Inne badania potwierdziły hipotezę, że prostaglandyny występujące w podwzgórzu nie są zaangażowane w powstawanie gorączki u ptaków, ponieważ gorączce powodowanej iniekcją LPS u kurcząt nie towarzyszył wzrost syntezy prostaglandyn w podwzgórzu, które otrzymywano i inkubowano w różnych okresach po iniekcji LPS (2). Badania przeprowadzone na gołębiach wykazały natomiast, że obwodowe prostaglandyny są odpowiedzialne za wstępny spadek temperatury wewnętrznej powodowany iniekcją LPS *E. coli*, natomiast nie wpływają na rozwój gorączki u tego gatunku ptaków. Dożylne iniekcje indometacyny przeprowadzone 30 lub 15 minut przed dożylną iniekcją LPS redukowały wstępny spadek temperatury wewnętrznej, który zanotowano również w następstwie dożylnej iniekcji aspiryny 15 minut przed dożylną iniekcją LPS, w odróżnieniu od iniekcji indometacyny, przeprowadzonych 2 lub 4 h po iniekcji LPS. Tylko dożylna iniekcja indometacyny w odróżnieniu od iniekcji domózgowej, powodowała redukcję wstępnego spadku temperatury wewnętrznej u gołębi, wywoływaną dożylną iniekcją LPS. Prawdopodobnie było to powodowane stymulacją syntezy obwodowych prostaglandyn przez LPS. Wskutek dożylnej iniekcji indometacyny w ciągu dnia, przeprowadzonej 15 minut przed lub 2 h po dożylnej iniekcji LPS, temperatura wewnętrzna utrzymywała się na wyższym poziomie w porównaniu z kontrolą i w odróżnieniu od dożylnej iniekcji indometacyny 30 minut przed lub 4 h po iniekcji LPS. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że domózgowa iniekcja PGE_2 powodowała znaczny spadek temperatury wewnętrznej gołębi między godziną 1^{00} a 5^{00}, w porównaniu z kontrolą (13).

Na szczególną uwagę zasługują badania przeprowadzone na kurczętach, które wykazały zależny od temperatury otoczenia wpływ prostaglandyn na temperaturę wewnętrzną u ptaków. Otóż, dożylna lub dopodwzgórzowa iniekcja PGE_1 lub PGE_2 powodowała wzrost temperatury wewnętrznej u kurcząt w neutralnej temperaturze otoczenia (31°C) oraz jej spadek w niższej niż neutralna temperaturze otoczenia (16°C). Ponadto, badania przeprowadzone na dorosłym drobiu wykazały zależny od dawki spadek temperatury wewnętrznej w następstwie domózgowej lub dopodwzgórzowej iniekcji $PGE_{2\alpha}$. Wyniki powyższych badań sugerują wpływ nie tylko samych prostaglandyn na temperaturę wewnętrzną u ptaków, ale całego profilu pochodnych kwasu arachidonowego po stymulacji fosfolipazy-A_2 przez pirogeny (13).

Rola pirogenów egzo- i endogennych w powstawaniu gorączki u ptaków została udowodniona niejednokrotnie. LPS, jeden z najważniejszych pirogenów egzogennych, niewątpliwie indukuje gorączkowy wzrost temperatury wewnętrznej u gołębi, czego potwierdzeniem są liczne badania przeprowadzone na ptakach z użyciem endotoksyny bakteryjnej. Zastanawiający pozostaje udział IL-1β w powstawaniu gorączki u ptaków, z uwagi na nieliczne badania przeprowadzone z użyciem tego pirogenu endogennego. Podobnie hipoteza na temat braku udziału PGE_2 w reakcjach gorączkowych u ptaków, wynikająca z najnowszych badań, wymaga wielokrotnego potwierdzenia.

Piśmiennictwo

1. *Chemo A., Fraifeld V., Adramovich L., Sod-Moriah U. A., Kaplanski J.*: Tolerance to lipopolysaccharide is not related to the ability of the hypothalamus to produce prostaglandin E_2. Life Sci. 1997, 61, 813-818.
2. *Fraifeld V., Blaicher-Kulick R., Degen A. A., Kaplanski J.*: Is hypothalamic prostaglandin E_2 involved in avian fever? Life Sci. 1995, 56, 1343-1346.
3. *Gregorut F. P., Baptista L. C., Paulin A. S., Guerreiro J. R., Secato E. R., Macari M.*: Influence of age on the febrile response to E. coli and S. typhimurium endotoxins in growing pullets. Br. Poultry Sci. 1992, 33, 769-774.
4. *Jones C. A., Edens F. W., Denbow D. M.*: Peripherally administered cations do not modify febrile responses induced in chickens by Escherichia coli. Poultry Sci. 1982, 61, 1322-1328.
5. *Kluger M. J.*: Fever: role of pyrogens and cryogens. Physiol. Rev. 1991, 71, 709-714.
6. *Kozak W.*: Patogeneza gorączki. Streszczenie Pracy hab., Toruń 1999.
7. *Kozak W.*: Gorączka jako proces homeostatyczny towarzyszący infekcji. Post. Hig. Med. Dośw. 1992, 46, 67-91.
8. *Lappin M. R.*: Podwyższona temperatura ciała u kotów – przyczyny i postępowanie. Waltham Focus 2000, 10, 16-22.
9. *Macari M., Furlan R. L., Gregorut F. P., Secato E. R., Guerreiro J. R.*: Effects of endotoxin, interleukin-1β and prostaglandin injections on fever response in broilers. Br. Poultry Sci. 1993, 34, 1035-1042.
10. *Mukezamfura P., Fiołka M., Zięba P., Studziński T.*: Wpływ Lydium KLP i LPS na regulację temperatury oraz odpowiedź humoralną u królików. Medycyna Wet. 1996, 52, 783-785.
11. *Nomoto S.*: Diurnal variations in fever induced by intravenous LPS injection in pigeons. Pflugers Arch. – Eur. J. Physiol. 1996, 431, 987-989.
12. *Nomoto S.*: LPS fever in pigeons. Ann. NY Acad. Sci. 1997, 813, 508-511.
13. *Nomoto S.*: Role of prostaglandin E_2 and indomethacin in the febrile response of pigeons. Jap. J. Physiol. 2003, 53, 253-258.
14. *Pastukhov I. F., Ekimova I. V., Guzhova I. V.*: Major stress protein has pyrogenic action. Dokl. Biol. Sci. 2003, 388, 41-44.
15. *Soszyński D.*: Mechanizmy indukowania gorączki w stanach pobudzenia emocjonalnego. Praca hab., Akademia Medyczna, Bydgoszcz 2002.
16. *Soszyński D.*: Mechanizmy powstawania i znaczenie gorączki. Post. Hig. Med. Dośw. 2003, 57, 531-554.
17. *Studziński T., Mukezamfura P., Valverde Piedra J. L.*: Współczesne poglądy na gorączkę. Medycyna Wet. 1995, 51, 371-374.

Adres autora: lek. wet. Katarzyna Dudek, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin