

CHOROBY ZAKAŻNE I INWAZYJNE

LUDMIŁA BASSALIK-CHABIELSKA, ZOFIA RYNIEWICZ

Genetyczna odporność zwierząt na niektóre choroby zakaźne. Cz. IV.

Genetyczna odporność drobiu na mięsaka Rousa

Z Instytutu Genetyki i Hodowli Zwierząt PAN w Jastrzębcu

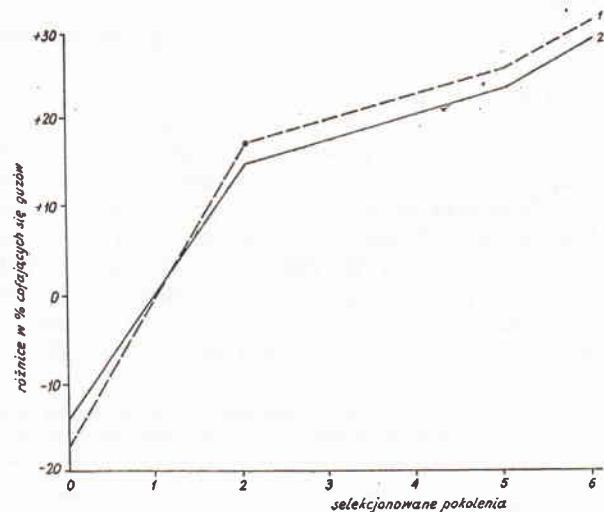
Chorobotwórcze znaczenie nowotworu zależy w dużej mierze od miejsca jego wzrostu, od jego wielkości, wywieranego mechanicznego ucisku na sąsiednie tkanki i oczywiście od toksycznego działania na organizm. U drobiu najczęściej spotyka się nowotwory w skórze, jajnikach i wątrobie. Ze złośliwych nowotworów szczególnie często występują mięsaki i raki. Peyton Rous wykazał, że istnieją przeszczepialne mięsaki, których przesącz wstrzyknięty dożylnie może wywołać objawy białaczki i odwrotnie — wstrzyknięcie domięśniowe krwi osobnika chorego na białaczkę prowadzi niekiedy do wytworzenia mięsaka. Nowotwory u ptaków występują w postaci miękkich lub twardych guzów, które niekiedy ulegają martwicy i przechodzą w twory wypełnione ropą lub posokowatym płynem. Selekcje w kierunku zwiększenia odporności drobiu na mięsaka Rousa były prowadzone już na początku lat czterdziestych.

Greenwood i wsp. (12) jako osobników rodzicielskich do doświadczeń selekcyjnych użyli ptaków, u których następowało samorzutne cofanie się nowotworów. Zaczętkowanie tworzenia się guzów miało miejsce po podskórnym zaszczerpieniu ptaków wirusem Rousa. Wśród potomstwa pary rodzicielskiej znajdowały się ptaki, u których po zakażeniu omawianym wirusem w ogóle nie dochodziło do wykształcenia się guzów. Te osobniki były używane do dalszych badań. W wyniku krzyżowań odpornych osobników uzyskano potomstwo o najwyższej proporcji kurcząt, u których guzy się cofały. Gyles i Brown (13) prowadzili selekcję rodzin kurcząt z największą procentową liczbą cofających się guzów.

Do badań użyli krzyżówki White Leghorn (W. L.) i Giant Jungle Fowl (G. J. F.). Doświadczenie trwało przez okres sześciu pokoleń. Sześciotygodniowe ptaki zakażano w błonę skrzydłową, obserwując następnie powstawanie i cofanie się guzów. W celu wykazania postępu genetycznego obserwowano jednocześnie kurczęta (pokolenie F₁), uzyskiwane z powtarzanego krzyżowania nieselekcyjnego osobników męskich (G. J. F.) z nieselekcyjowanymi osobnikami żeńskimi (W. L.). Wykazano stały wzrost liczby osobników z cofającymi się guzami w linii selekcyjowanej w porównaniu z procentową liczbą osobników z cofającymi się guzami w genetycznej kontroli (ryc. 1). W linii selekcyjowanej procentowa liczba ptaków, u których obserwowano zanik guza wzrosła z 14,3 do 59,2 (tab. 1), procentowa liczba ptaków, u których obserwowano zanik guza obliczona w odniesieniu do tych ptaków, u których guz zaczął się formować, wynosiła początkowo 18,2, w szóstym pokoleniu selekcyjowanym wzrosła do 63,7. Cotter i wsp. (8) zwrócili specjalną uwagę na zależność cofania się guzów nowotworowych Rousa od wieku kurcząt, w którym występuje zakażenie. Zgod-

nie z wynikami tych autorów u 50% kurcząt zakażonych w wieku 28 dni guzy się cofały. Nie notowano cofania się guzów powstałych w wyniku analogicznego zakażenia kurcząt jedno i czternastodniowych. Cotter i wsp. (8) zwracali uwagę w badaniach genetycznych nad cofaniem się guzów na konieczność zakażenia kurcząt starszych, posiadających bardziej dojrzały system odpornościowy. W następnych pracach okazało się, że w obecności genów odpowiedzialnych za cofanie się guzów (u osobników odpowiednio uwarunkowanych genetycznie), można uzyskać stymulację tego procesu przez podskórne wprowadzenie w pobliżu formującego się nowotworu pojedynczej dawki żywej bakterii *Mycobacterium bovis* (BCG).

Sprawdzono, że BCG zwiększa procent kurcząt, u których guzy cofają się, lecz tylko w populacji osobników należących do linii selekcyjowanej przez dziewięć pokoleń w kierunku regresji nowotworów (RR) oraz u krzyżówek pomiędzy osobnikami linii RR i osobnikami wrażliwej linii W. L., posiadającymi ograniczoną zdolność do spontanicznego cofania się nowotworów (tab. 2) (23).



Ryc. 1. Różnice pomiędzy procentową liczbą ptaków, u których nastąpiło cofanie się guzów w linii selekcyjowanej i w genetycznej kontroli (13). Porównanie procentowej liczby ptaków z cofającymi się guzami w linii selekcyjowanej i w genetycznej kontroli sugeruje stały wzrost procentu ptaków z cofającymi się guzami w wyniku selekcji prowadzonej przez 6 pokoleń. Różnice wynoszą od 15,1% w pokoleniu nieselekcyjowanym do +28,3% w szóstym pokoleniu selekcyjowanym

Objaśnienia: 1 — procenty obliczone w odniesieniu do guzów, które zaczęły się formować; 2 — procenty obliczone w odniesieniu do wszystkich zakażonych ptaków.

Tab. 1. Procent ptaków wykazujących różną odpowiedź na zakażenie. Kolejne pokolenia należące do linii selekcyjonowanej w kierunku cofania się mięsaka Rousa (13)

Pokolenie	Rodzaj i rozcieńczenie wirusa	Procent różnych odpowiedzi			Nieklasyfikowane **
		całkowity brak	cofanie się guza	rozwój guza	
Niselekcyjonowane	TV-20 1 : 300	21,7 19,6 *	14,3 29,4 *	58,9 44,1 *	5,1 6,9 *
Pierwsze selekcyjonowane	TV-49 10 ⁻³	2,8	26,2	53,7	17,3
Drugie selekcyjonowane	TV-49 10 ⁻⁵	8,0	34,5	41,8	15,6
Trzecie selekcyjonowane	TV-49 10 ⁻⁵	5,9 2,5 *	35,6 21,7 *	49,0 67,7 *	9,5 8,1 *
Czwarte selekcyjonowane	TV-49 10 ⁻⁵	9,7	42,3	38,2	9,7
Piąte selekcyjonowane	TV-49 10 ⁻⁵	5,4 2,7 *	47,5 24,9 *	30,3 59,5 *	16,8 12,9 *
Szóste selekcyjonowane	TV-49 10 ⁻⁵	7,0 9,3 *	59,2 30,9 *	9,7 31,6 *	24,1 28,2 *

Objaśnienia: * = kontrola genetyczna; ** = ptaki, które nie mogą być zaliczane do żadnej z poprzednich kategorii, ponieważ wykazano obecność guzów przy zakończeniu doświadczenia.

Badania nad mechanizmem odporności drobiu na zakażenia wirusem mięsaka Rousa (RSV) są skomplikowane współdziałaniem w chorobie innego wirusa (Rous Assosiated Virus — RAV) oraz interferencją czynnika odpornościowego (Resistance Inducing Factor — RIF) (16). Jak następnie wykazano komórka gospodarza może zmieniać zjadliwość wirusa (17).

W badaniach nad mechanizmem odporności bierze się pod uwagę cechy szczególne wirusa, między innymi właściwości zewnętrznej powłoki. Vogt i Ishizaki (24) podzielili wirusy powodujące guzy nowotworowe u ptaków, zgodnie z właściwościami powłoki zewnętrznej, na podgrupy A i B. Fenotypy gospodarzy są oznaczone C/O (komórki są wrażliwe na przenikanie wirusów należących do obu podgrup), C/A (komórki przyjmują wirus B, odrzucają wirus A), C/B (komórki przyjmują wirus A, odrzucają wirus B), C/A, B (komórki odrzucają wirusy należące do obydwu podgrup). Wielu badaczy zajęło się

wyjaśnieniem genetycznego podłoża wrażliwości i odporności kurcząt na wirus mięsaka Rousa (RSV).

Badania te prowadziły do wniosku, że genetyczna odpowiedź na wirus zależy od jednej pary autosomalnych genów. Zgodnie z większością pierwszych badań wrażliwość dominowała nad odpornością. Z propozycją jednej pary autosomalnych genów wpływających na odporność czy wrażliwość błony kosmówkowo-omocznikowej na RSV wystąpił Prince (19). Potwierdzili to Waters i Burmester (25), którzy zakażali kurczęta domózwowo. Osobniki, które po zakażeniu RSV przeżyły 35 dni były uważane za odporne. Na podstawie stosunku ptaków wrażliwych do odpornych, otrzymanych w wyniku odpowiednio dobranych krzyżowań, można było wyprowadzić wniosek o udziale jednej pary genów w zjawisku odporności i o dominacji wrażliwości. Crittenden i wsp. (10) zakażali kurczęta RSV dordzeniowo, przyjmując za dowód

Tab. 2. Formowanie się guzów w grupach kurcząt zakażonych RSV, następnie traktowanych BCG w porównaniu z formowaniem się guzów w grupie kontrolnej tylko zakażonej RSV (23)

Grupa kurcząt	Całkowita liczba zakażonych ptaków	Odpowiedź							
		brak guza		cofanie się guza		postępujące		nieklasfikowane	
		liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%
R.R.♂x R.R.♀	traktowane 33	0	0	29	87,8*	2	6,1	2	6,1**
	kontrolne 87	1	1,1	56	64,4	6	6,9	24	27,6
R.R.♂x W.L.♀	traktowane 23	2	8,7	14	60,9*	1	4,3	6	26,1
	kontrolne 25	2	8,0	9	36,0	2	8,0	12	48,0
W.L.♂x R.R.♀	traktowane 36	0	0	29	80,5**	6	16,7	1	2,8**
	kontrolne 63	0	0	27	42,9	8	12,7	28	44,4
W.L.♂x W.L.♀	traktowane 36	1	2,3	5	11,6	23	53,5	14	32,6*
	kontrolne 24	0	0	4	16,7	16	66,6	4	16,7

Objaśnienia: * = wartość różniącą się istotnie od kontroli (P 0,5), ** = wartość różniącą się istotnie od kontroli (P 0,1).

odporności przeżycie ptaków przez 7 do 21 dni po wykluciu. Wnioski z ich doświadczeń były podobne do wniosków Watersa i Burmestera (25). Wyjaśniono ponadto, że jedną parą autosomalnych genów kontrolowana jest odporność na wirus podgrupy A, inną parą autosomalnych genów kontrolowana jest odporność na wirus podgrupy B. Obie pary genów kontrolujących odporność były recesywne (9, 10, 18, 20). Rubin (21) obserwował powstawanie ognisk w hodowlach komórek embrionów zakażonych wirusem Rousa. Brak ognisk był kryterium odporności. Okazało się, że allele warunkujące wrażliwość na RSV w obecności wirusa helper RAV-2 lub warunkujące wrażliwości na sam wirus RAV-2, nie warunkowały wrażliwości na RSV w obecności RAV-1, lub sam RAV-1. Sugerowano, że allele wrażliwości kontrolują bliżej nieokreślony składnik na powierzchni błony komórkowej, prawdopodobnie o białkowej naturze, który spełnia rolę we wnikanii wirusa lub wirusa helper do komórki. Wydaje się obecnie, że autorzy, którzy jako kryterium odporności traktowali brak wszelkiej reakcji, mierzyli tylko odporność związaną z powierzchnią komórek. Greenwood i wsp. (12) włączyli do grupy ptaków odpornych osobniki, u których guzy w ogóle nie powstawały, te u których guzy rozwijały się słabo i te u których rozwój guzów się cofał. Ten rodzaj klasyfikacji uwzględniał coś więcej niż tylko odporność związaną z powierzchnią komórki. Duran-Reynals i Freire (11) tłumaczyli cofanie się guzów nowotworowych aktywnością odporności immunologicznej.

Sporadyczne cofanie się u ptaków guzów zostało w późniejszych latach określone jako objaw wtórnej linii obrony odpornych organizmów, która się przejawia już po ułożeniu się komórek (1). Komórki zdrowe nie przekształcają się w komórki nowotworowe, jeżeli jest czynna i skuteczna pierwsza linia obrony, w której działa odporność powierzchniowa.

Odporność czynną już po wnikanii wirusa do komórki mierzyli prawdopodobnie Bower i wsp. (4, 5). Wykorzystali oni do badań odporną na RSV rasę drobiu Giant Jungle Fowl (G.J.F.) i wrażliwą rasę White Leghorn (W.L.). Badania tych autorów uwzględniające dwukierunkowe krzyżowania szczepów rodzicielskich potwierdziły odpowiedzialność jednej pary genów za odporność na RSV, wykazały jednak w przeciwieństwie do poprzednich prac, tylko bardzo słabą dominację wrażliwości. Mechanizm odporności genetycznej czynny po zapoczątkowaniu rozwoju guza sugerują prace Gylesa i wsp. (14, 15). Autorzy ci wprowadzali RSV do błony skrzydłowej pięcioletniogodniowym lub sześciogodniowym kurczętom i obserwowali powstawanie i cofanie się guzów. Wymieniona metoda umożliwiła klasyfikację odpowiedzi ptaków na wirusy. Już w pierwszych obserwacjach pokolenia F₁ uzyskanego ze skrzyżowania osobników wrażliwych i odpornych okazało się, że na pro-

centową liczbę ptaków, u których następował zanik guzów wpływało zjawisko heterozji, względnie genetyczna overdominacja (tab. 3).

Tab. 3. Częstość występowania różnych typów guzów w różnych grupach ptaków (nie podano częstości występowania całkowitego braku guzów) (14)

Rasa	Guzy rozwijające się		Guzy cofające się		Niesklasyfikowane	
	liczba ptaków	%	liczba ptaków	%	liczba ptaków	%
Rodzice						
W.L.	179	82,87	7	3,24	12	5,56
G.J.F.	15	36,59	5	12,20	5	12,20
F ₁ krzyżówki						
G.J.F. ♂ x W.L. ♀	45	44,12	30	29,41	7	6,86
W.L. ♂ x G.J.F. ♀	72	65,45	17	15,45	3	2,73
F ₂ krzyżówki						
z F ₁						
G.J.F. ♂ x W.L. ♀	165	56,51	36	12,33	16	5,48
W.L. ♂ x G.J.F. ♀	160	65,04	24	9,76	12	4,88

W następnych doświadczeniach zakażano osobniki pochodzące z grup kurcząt, których rodzice wykazywali szczegółowo określoną reakcję na wirus i stosowano różne rozcieńczenia wirusa. Autorzy tej pracy sugerując już po wnikanii wirusa do komórki istnienie dwóch mechanizmów odpornościowych, jednego uniemożliwiającego przekształcenie komórek w komórki nowotworowe, drugiego powodującego cofanie się nowotworów, wskazywali na istnienie pomiędzy tymi mechanizmami bliżej nieokreślonego, wtórnego działania uzupełniającego. Gyles i wsp. (15) opierając się na obserwacjach Bowera i wsp. (3), zgodnie z którymi brak jest korelacji pomiędzy występowaniem przeciwciał neutralizujących i odpornością na RSV, kwestionowali czynny udział przeciwciał w cofaniu się guzów.

Genetyczną zdolność do syntezy gamma globulin badano u dwudziestoosmiodniowych kurcząt S. C. W. L. zakażanych wirusem BH-RSV (RAV-1) w błonę skrzydła (22). Próbkę surowicy pobierano od ptaków przed zakażeniem oraz po 19 i 27 dniach od zakażenia. 19 dnia po zakażeniu podzielono ptaki na odporne i na wrażliwe na wirus. Po 27 i po 58 dniach od zakażenia oceniono przynależność nowotworów do rozwijających się i cofających. Zaobserwowano, że po 19 dniach od zakażenia w surowicy ptaków, u których guzy nie wystąpiły, albo wystąpiły guzy cofające się, wzrósł znacznie poziom gamma globulin. Wzrostu tego nie znaleziono u ptaków, u których rozwijające się guzy doprowadziły do śmierci. Uzyskany wynik tłumaczonego brakiem u ptaków z rozwijającymi się guzami genów odpowiedzi immunologicznej, odpowiedzialnych za wytwarzanie gamma globulin lub represję tych genów.

W innej pracy (7) wykonanej również na kurczętach S. C. W. L. zakażanych w błonę skrzydła wirusem (RAV-1), uzyskano w linii selekcyonowanej przez cztery pokolenia w kierunku zwiększenia częstości cofania się guzów, czterokrotnie więcej ptaków z cofającymi się guzami niż w linii kontrolnej. Miano przeciwciał w surowicy krwi osobników z cofającymi się guzami było wyższe niż miano przeciwciał w surowicy

krwi osobników, u których guzy w ogóle się nie rozwinęły lub powstawały, lecz się nie cofały. Wyprowadzono wniosek, że selekcja kurcząt, u których występuje cofanie się guzów nowotworowych RSV (RAV-1) i użycie ich do dalszej reprodukcji zwiększa procent kurcząt posiadających genetyczną zdolność do wytwarzania swoistych przeciwciał i w związku z tym w stadzie udział ptaków zdolnych do przezwyciężenia niektórych drobnoustrojów chorobotwórczych.

Specjalnym zagadnieniem jest uzależnienie odporności na choroby nowotworowe u kurcząt od płci. Zależność taką opisał już w 1945 roku Burmester i Nelson (6). Opisana przez tego autora częstość występowania białaczki *lymphomatosis* u niezakażanych doświadczalnie osobników żeńskich była około dwukrotnie większa niż u niezakażanych osobników męskich. Różnice te nie wystąpiły po dożylnym zakażeniu ptaków krwią osobników chorych na białaczkę *lymphomatosis*. Wood i Garren (26) stwierdzili większą odporność kurcząt Rhode Island Red płci męskiej na zamieranie wskutek implantacji limfoidalnej komórki nowotworowej RPL-12 niż u kurcząt płci żeńskiej. Benton i wsp. (2) zaobserwowali, że zarówno skórne jak i otrzewnowe ubytki spowodowane białaczką występowały w istotnie częstszym procencie u osobników żeńskich niż u męskich. Istotnie mniej ubytków było spowodowanych białaczką w tuszkach brojlerów osobników męskich niż w tuszkach brojlerów osobników żeńskich. Podobne obserwacje dotyczyły ubytków otrzewnowych spowodowanych chorobą Mareka. W badaniach Gylesa i wsp. (15) również wykazano, że u osobników męskich cofanie się guzów spowodowanych wirusem Rousa jest częstsze niż u osobników żeńskich. Obserwacje dotyczące różnic w

odporności na chorobę Mareka i mięsaka Rousa u kurcząt różnej płci powinny być uwzględniane w dalszych badaniach nad mechanizmem odporności drobiu na te choroby. Tylko pełne wyjaśnienie tego mechanizmu pozwoli na wprowadzenie odpowiednich programów prac selekcyjnych do praktyki hodowlanej.

Piśmiennictwo

1. Beard J. W.: Am. Sci. 46, 226, 1958.
2. Benton W. J., Cover M. S., Krauss W. C.: Avian Dis. 6, 430, 1962.
3. Bower R. K., Brown C. J., Gyles N. R.: Poult. Sci. 45, 565, 1966.
4. Bower R. K., Gyles N. R., Brown C. J.: Virology. 24, 47, 1964.
5. Bower R. K., Gyles N. R., Brown C. J.: Genetics. Austin (Texas) 51, 739, 1965.
6. Burmester B. R., Nelson N. M.: Poult. Sci. 24, 509, 1945.
7. Carte I. F., Smith J. H., Weston C. R., Savage T. F.: Poult. Sci. 51, 1792, 1972.
8. Cotter P. F., Collins W. M., Dunlop W. R., Corbett A. C.: Cancer Res. 33, 3310, 1973.
9. Crittenden L. B., Okazaki W.: J. natn. Cancer Inst. 35, 857, 1965.
10. Crittenden L. B., Okazaki W., Reamer R.: Inter. Conf. Avian Tumor Viruses, Mimeo No 17 Nat'l Cancer 2, 135, 1964.
11. Duran-Reynals F., Freire P. M.: Cancer Res. 13, 376, 1953.
12. Greenwood A. W., Blythe S. S., Carr J. G.: Br. J. Cancer. 2, 135, 1948.
13. Gyles N. R., Brown C. J.: Poult. Sci. 50, 901, 1971.
14. Gyles N. R., Miley J. L., Brown C. J.: Poult. Sci. 46, 465, 1967.
15. Gyles N. R., Stewart B. R., Brown C. J.: Poult. Sci. 47, 430, 1968.
16. Hanafusa H., Hanafusa T., Rubin H.: Proc. natn. Acad. Sci. USA. 49, 572, 1963.
17. Hanafusa H., Miyamoto T., Hanafusa T.: Proc. natn. Acad. Sci. USA. 66, 314, 1970.
18. Payne L. N., Biggs P. M.: Virology 24, 610, 1964.
19. Prince A. M.: J. natn. Cancer Inst. 20, 843, 1958.
20. Purchase H. G., Okazaki W.: J. natn. Cancer Inst. 32, 579, 1964.
21. Rubin H.: Virology. 26, 270, 1965.
22. Savage T. F., Carte I. F., Smith J. H., Weston C. R.: Poult. Sci. 57, 1859, 1972.
23. Test P., Gyles N. R., Patterson L. T.: Poult. Sci. 55, 779, 1976.
24. Voot P. K., Ishizaki R.: Virology. 26, 664, 1965.
25. Waters N. F., Burmester B. R.: J. natn. Cancer Inst. 27, 656, 1961.
26. Wood B. M., Garren W. H.: Poult. Sci. 37, 321, 1958.

Adres autora: prof. dr Ludmiła Bassalik-Chabielska, ul. Brzozowa 10/3, 00-286 Warszawa.

HUNTER B.: Odosobnione spontaniczne ronienia macior na tle toksoplazmozy. (Isolated spontaneous Toxoplasma abortion in a young sow). Can. vet. J. 20, 116, 1979 (4).

W stadzie liczącym 25 macior 5 młodych macior poroniło. Badania histologiczne płuc, serca, wątroby, nerek i śledziony poronionych płodów wykazały wielogniskowe śródmiąższowe zapalenie mięśnia serca oraz nacieki jednojądrzastych komórek i ogniskową martwicę mięśnia serca oraz obecność cyst *Toxoplasma*. W niektórych przypadkach cysty pasożyta występowały w niezmięnionej tkance mięśnia serca. Cysty występowały również w makrofagach pęcherzyków płucnych. Jedynie w surowicy macior które poroniły występowały swoiste przeciwciała dla *Toxoplasma* w mianie 1:256. Miano swoistych dla *Leptospira* pomona przeciwciał wynosiło 1:2500. Autorzy nie wykluczają możliwości występowania zakażeń mieszanych wywołanych przez *Toxoplasma* i *Leptospira* pomona.

G.

GORDON L. M.: Zakażenie bydła *Leptospira interrogans serovarietas hardjo*. (Leptospira interrogans serovar. hardjo infection of cattle). Aust. vet. J. 55, 1—5, 1979 (1).

Badania serologiczne krów w Południowej Wiktorii oparte o odczyn aglutynacji mikroskopowej i odczyn wiązania dopełniacza wykazały, że 30% badanego sero-

logicznie bydła reaguje dodatnio z antygenem *Leptospira interrogans* serovar. hardjo. W trzy miesiące później 31% badanych krów reagowało dodatnio w mianie 50 lub wyżej w odczynie aglutynacji mikroskopowej i 17% w odczynie wiązania dopełniacza. Odczyn wiązania dopełniacza ze względu na dużą czułość i swoistość umożliwia wykrycie zakażeń *L. interrogans*. Natomiast śledzenie procesu zakażenia umożliwia odczyn aglutynacji mikroskopowej.

G.

PUKAY B. P.: Syndrom hyperglicemii-glikozurii u kotów po leczeniu octanem megestrolu. (A hyperglycemia-glucosuria syndrome in cats following megestrol acetate therapy). Can. vet. J. 20, 117, 1979 (4).

Opisano trzy przypadki występowania syndromu hyperglicemii-glikozurii u kotów po stosowaniu octanu megestrolu. W pierwszym przypadku u 18-letniego kota w okresie 2 tygodni po leczeniu octanem megestrolu w dawce 5 mg wystąpiła polidypsja, poliuria, glikozuria i hyperglicemia. W drugim przypadku choroba wystąpiła u 10-letniego kota leczonego na rozsiane zapalenie skóry octanem metyloprednisolonu oraz octanem megestrolu w dawce 5 mg. Syndrom wystąpił 10 dnia po stosowaniu octanu megestrolu. W trzecim przypadku octan megestrolu zastosowano u kota uprzednio leczonego octanem metyloprednisolonu i prednisonem.

G.