

# FIZJOLOGIA ZWIERZĄT

TOMASZ MOTYL

## Acyduria orotowa u ludzi i zwierząt

Katedra Fizjologii Zwierząt Wydziału Weterynaryjnego SGGW-AR,  
ul. Nowoursynowska 166, 02-766 Warszawa

### Pochodzenie kwasu orotowego wykrywanego w moczu

Kwas orotowy jest metabolitem pośrednim w syntezie nukleotydów pirymidynowych (rys. 1). Schemat tej syntezy celowo przedstawiono w komórce wątrobowej, ponieważ tempo syntezy kwasu orotowego w wątrobie należy do największych. Wynika to z możliwości wykorzystania mitochondrialnego karbamoilofosforanu do syntezy kwasu orotowego, przynajmniej w wątrobie szczura (40). Poza wątrobą szybkość syntezy kwasu orotowego w przeliczeniu na gram tkanki jest bardzo duża w śledzionie, gruczole mlekowym w okresie laktacji, nerkach oraz mózgu, lecz w rozwoju płodowym (12, 39). Mięsień sercowy, czy też mięśnie szkieletowe charakteryzują się stosunkowo małą szybkością syntezy kwasu orotowego.

Kwas orotowy wykorzystywany jest przede wszystkim w komórce do syntezy nukleotydów pirymidynowych, jednakże spośród innych metabolitów pośrednich tej syntezy posiada on największe zdolności „przeciekania” przez błonę komórkową do płynu pozakomórkowego, a następnie krwi i moczu (40). Kwas orotowy docierający do krwi przebywa w niej krótko. Turnover tego związku w osoczu krwi owiec wynosi średnio 4,5 min. (30). Wyliczono, że 55% kwasu orotowego eliminowanego z osocza krwi jest wydalane w moczu, natomiast 45% podlega przemianom w tkankach.

Berman i Harley (3) udowodnili, że kwas orotowy jest metabolizowany już w krwinkach czerwonych, czego produktem jest m.in. urydyna, wykorzystywana następnie w syntezie kwasów nukleinowych w komórkach jądrzastych. Poziom kwasu orotowego w osoczu krwi jest bardzo niski (poniżej  $1 \mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ). W moczu stężenie kwasu orotowego jest średnio 100-krotnie wyższe niż w osoczu krwi, natomiast w mleku przeżuwaczy średnio 1000-krotnie wyższe (28). Klirens nerkowy kwasu orotowego wynosi średnio u owiec  $15,7 \text{ cm}^3 \cdot \text{kg}^{-0,75} \cdot \text{min}^{-1}$ , co stanowi wartość prawie 3-krotnie większą od tempa filtracji kłębuszkowej wynoszącej  $5,5 \text{ cm}^3 \cdot \text{kg}^{-0,75} \cdot \text{min}^{-1}$  (30). Jednocześnie obliczono, że z 55% kwasu orotowego eliminowanego z osocza krwi owiec drogą nerkową 19% jest filtrowane w kłębuszkach, natomiast 36% wydzielane w kanalikach nerkowych. Porównawcze zestawienie wydalania kwasu orotowego w moczu myszy, szczura, królika, owcy i krowy,

wykonane w przeliczeniu na 1 kg masy metabolicznej, nie ujawniło dużych różnic między gatunkami i kształtowało się w zakresie:  $3,16\text{--}4,42 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-0,75} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$  (25).

Dotychczas opisano wiele okoliczności zwiększonego wydalania kwasu orotowego w moczu ludzi i zwierząt, spośród których najważniejsze to:

- wrodzona niska aktywność enzymów przemiany kwasu orotowego,
- wrodzona niska aktywność enzymów cyklu mocznikowego
- zespół Reye'a
- okresowa hiperlizynemia przy niedoborze dehydrogenazy lizynowej i lizynuria w nietolerancji białka
- nadmiar lizyny i niedobór argininy w diecie,
- wzrost katabolizmu białka egzo- i endogenego,
- hiperamonemia,
- ciąża,
- laktacja,
- leki (allopurinol, 6-azaurydyna).

### Wrodzona niska aktywność enzymów przemiany kwasu orotowego

Klasyczną orotoacydurią jest dziedziczna orotoacyduria typu I, wynikająca z wrodzonej niskiej aktywności fosforybozylotransferazy orotynianowej i dekarboksylazy kwasu orotydylowego (20). Występuje również orotoacyduria typu II, która związana jest z niedoborem dekarboksylazy kwasu orotydylowego (37). Obydwa typy dziedzicznej orotoacydurii występują jako autosomalna cecha recesywna. OROTOACYDURIA I charakteryzuje się m.in. bardzo dużym stężeniem kwasu orotowego w moczu, niedorozwojem fizycznym i psychicznym, niedokrwistością megaloblastyczną oraz zespołem niedomogi immunologicznej. OROTOACYDURIA II daje podobne objawy, z tym że obok kwasu orotowego pojawia się w moczu orotydyna.

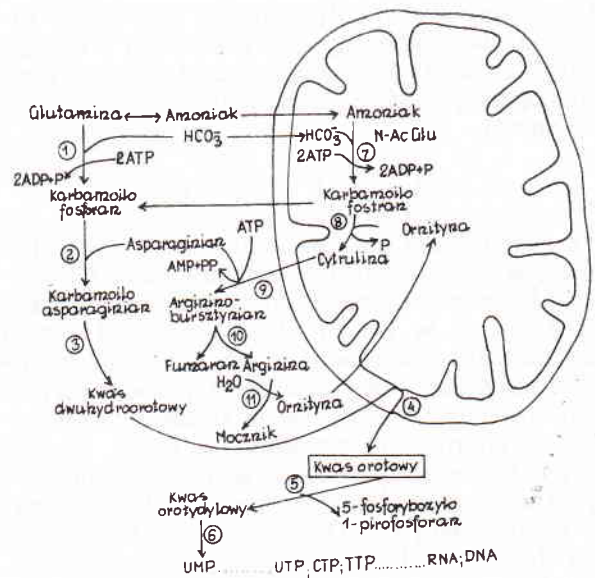
W przeciwieństwie do wrodzonych defektów metabolizmu puryn, dziedziczne zaburzenia przemian pirymidyn są stosunkowo rzadkie. Wadman (43) donosi o 6 opisanych przypadkach orotoacydurii I i 1 przypadku orotoacydurii II u dzieci.

Zjawisko dziedzicznej orotoacydurii zanotowano również u zwierząt, a konkretnie u bydła mlecznego. Badacze z Uniwersytetu Illinois stwierdzili wśród bydła holsztyńskiego krowy o nienormalnie wysokim stężeniu kwasu orotowego w mleku (35, 36, 38). Liczba tych krow w poszczególnych fermach stanu Illinois wynosiła średnio 1,7%, z tym że w niektórych fermach dochodziła do 5%. Krowy te oprócz wysokiego stężenia kwasu orotowego w mleku charakteryzują się bardzo niską aktywnością enzymów zaangażowanych w przemianie kwasu orotowego do UMP. Są to osobniki heterozygotyczne z połową normalnej aktywności fosforybozylotransferazy orotynianowej i dekarboksylazy kwasu orotydylowego. Homozygoty obumierają już w życiu płodowym. U krow tych występuje orotoacyduria, jednakże zależna od laktacji, tzn. po wycieleniu obserwuje się skok w ilości kwasu orotowego wydalanego z moczem. Wiąże się to prawdopodobnie ze zwiększoną syntezą kwasu orotowego w tkankach, a zwłaszcza gruczole mlekowym, wynikającą z ogromnego zapotrzebowania na związki pirymidynowe przez laktujący gruczoł mlekowy.

**Wrodzona niska aktywność enzymów cyklu mocznikowego**

Poza dziedziczną orotoacydurią, wynikającą z niskiej aktywności enzymów syntezy nukleotydów pirymidynowych występuje wtórna dziedziczna orotoacyduria wynikająca z wrodzonego niedoboru enzymów cyklu mocznikowego (2, 7). OROTOACYDURII nie spotyka się jedynie przy wrodzonej niskiej aktywności syntetazy karbamoilofosforanowej I, która to wada określana jest jako hiperamonemia I. OROTOACYDURIA występuje natomiast przy innych blokach cyklu mocznikowego: cytrulinemii, argininobursztynurii, argininemii, a w szczególności w hiperamonemii II (niedobór karbamoilotransferazy ornitynowej).

Oznaczanie kwasu orotowego w moczu ma bardzo duże znaczenie w diagnostyce wrodzonych bloków metabolicznych cyklu mocznikowego, szczególnie w odróżnieniu hiperamonemii I i II. Niska aktywność karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej czy arginazy przy zachowaniu normalnej aktywności syntetazy karbamoilofosforanowej I prowadzi prawdopodobnie do nagromadzenia karbamoilofosforanu w mitochondriach, który przetransportowany do cytoplazmy jest substratem dla syntezy kwasu orotowego i zwiększa jego produkcję (ryc. 1). Należy podkreślić, że aktywność mitochondrialnej CPS I jest 1000 razy wyższa niż cytoplazmatycznej CPS II, syntetyzującej karbamoilofosforan dla syntezy związków pirymidynowych. W związku z tym nawet względnie niewielkie przesunięcie karbamoilofosforanu z mitochondriów do cytoplazmy



Ryc. 1. Współzależności między syntezą mocznika i kwasu orotowego w wątrobie

Objaśnienia: 1 — syntetaza karbamoilofosforanowa II, 2 — karbamoilotransferaza asparaginianowa, 3 — dwuhydroorotaza, 4 — dehydrogenaza dwuhydroorotanowa, 5 — fosforybozylotransferaza orotynianowa, 6 — dekarboksylaza orotydyno-5 fosforanowa, 7 — syntetaza karbamoilofosforanowa I, 8 — karbamoilotransferaza ornitynowa, 9 — syntetaza argininobursztynianowa, 10 — liaza argininobursztynianowa, 11 — arginaza. UMP — kwas urydylowy; UTP, CTP, TTP — trójfosforany: urydynowy, cytydynowy i tymidynowy.

może drastycznie zwiększyć syntezę kwasu orotowego i uzewnętrznic się orotoacydurią.

OROTOACYDURIA przyjmuje najbardziej drastyczną formę przy wrodzonej niskiej aktywności karbamoilotransferazy ornitynowej. W 1984 roku został opisany przypadek 6-letniego meksykańskiego chłopca z wrodzoną niską aktywnością karbamoilotransferazy ornitynowej w wątrobie (31). Chłopcy — hemizygoty z tą wadą metaboliczną najczęściej umierają w pierwszych latach życia, część jednak z mniej zaawansowanym niedoborem enzymu (tak jak w omawianym przykładzie meksykańskiego chłopca) przeżywa. U chłopca tego orotoacyduria nie występowała permanentnie, nasilała się po spożyciu dań wysokobiałkowych, a także po wszelkich infekcjach. Zbadano rodzinę chłopca, robiąc test obciążenia białkiem 1 g/kg, który wykazał drastyczny wzrost wydalania kwasu orotowego w moczu matki. Doświadczenie to potwierdziło przenoszenie tej recesywnej wady metabolicznej, związanej z chromosomem X przez osobniki płci żeńskiej. Stwierdzono również odwrotną zależność między maksymalnym tempem syntezy mocznika a wydalaniem kwasu orotowego w moczu u osób z deficytem karbamoilotransferazy ornitynowej (16).

W wyjaśnieniu mechanicznym orotoacydurii powstającej przy wrodzonych niedoborach karbamoilotransferazy ornitynowej, oprócz zwiększonej syntezy kwasu orotowego należy również brać pod uwagę jego utrudnione przemiany. Wskazują na to obserwacje Qureshi i wsp.

(33), którzy stwierdzili obniżoną aktywność fosforybozylotransferazy orotynianowej i dekarboksylazy orotydylanowej u mutantów myszy z niską aktywnością karbamoilotransferazy ornitynowej.

### Zespół Reye'a

Z niedoborem karbamoilotransferazy ornitynowej w mitochondriach wątroby wiąże się orotoacyduria w zespole Reye'a, opisanym przez tegoż autora w 1963 r. Jest to zespół ostrej encefalopatii połączonej z zaburzeniami czynności narządów jamy brzusznej, przede wszystkim wątroby. Występuje on u dzieci najczęściej po chorobach wywołanych przez wirusy grypy. Istnieje hipoteza, że są to dzieci heterozygotyczne z niedoborem karbamoilotransferazy ornitynowej (7). Obecnie uważa się, że nie jest to bezwzględny niedobór tego enzymu, lecz jedynie przesunięcie go z mitochondriów do cytoplazmy, a nawet do osocza krwi w wyniku uszkodzenia błony mitochondrialnej przez wirus (44).

### Nadmiar lizyny i niedobór argininy w tkankach

Zwiększone wydalanie kwasu orotowego obserwuje się również w warunkach czynnościowego niedoboru argininy, spowodowanego nadmiarem lizyny w tkankach. Hiperlizynemia może być spowodowana zwiększonym spożyciem lizyny w niezbilansowanej pod względem zawartości aminokwasów dawce pokarmowej, jak również obniżonym tempem przemian tego aminokwasu w tkankach. To ostatnie zjawisko może wynikać z wrodzonej niskiej aktywności dehydrogenazy lizynowej dającej okresową hiperlizynemię, jak również z wrodzonego utrudnienia transportu przez błony komórkowe dwuzasadowych aminokwasów, manifestującego się lizynurią i nietolerancją białka (7). Przy nadmiarze lizyny w tkankach dochodzi do względnego niedoboru argininy, jako że te dwa aminokwasy współzawodniczą o układy przenośnikowe i enzymy. Lizyna jest kompetycyjnym inhibitorem arginazy (4). Nadmiar jej powoduje obniżenie szybkości syntezy mocznika z jednoczesnym wzrostem syntezy kwasu orotowego w wątrobie (8, 15, 42). Postępujący wzrost zawartości lizyny w diecie zwiększa wydalanie kwasu orotowego z moczem oraz jest wyraźnym hamulcem wzrostu szczurów (8). Uważa się, że przyczyną orotoacydurii w stanach hiperlizynemii jest zwiększona synteza w wątrobie kwasu orotowego wynikająca z przesunięcia mitochondrialnego karbamoilotfosforanu do syntezy kwasu orotowego przy hamowaniu aktywności arginazy przez lizynę.

Drastyczna orotoacyduria występuje przy niedoborze argininy wywołanym przez dawki pokarmowe pozbawione tego aminokwasu.

Szczury, myszy, chomiki, świnki morskie i króliki karmione dietę bezargininową wydalają nieporównywalnie więcej kwasu orotowego w moczu niż zwierzęta kontrolne karmione taką samą dietą, lecz zawierającą argininę (22). Jak się okazuje, argininę w dawce pokarmowej można zastąpić innymi metabolitami cyklu mocznikowego, w tym cytruliną i ornityną (23). Na tej podstawie Milner i wsp. (21, 22) wysunęły hipotezę, że orotoacyduria przy braku argininy w diecie wynika ze zwiększonej syntezy kwasu orotowego przede wszystkim w wątrobie jako wynik upośledzenia funkcji cyklu mocznikowego i przesunięcia karbamoilotfosforanu syntetyzowanego w mitochondriach do cytozolu, gdzie jest wykorzystywany do syntezy związków pirymidynowych.

Ciekawym jest fakt, że zwierzęta karmione dawką pozbawioną argininy, syntetyzują i wydalają znacznie więcej mocznika niż zwierzęta kontrolne (21). Również aktywność enzymów cyklu mocznikowego jest z reguły wyższa u zwierząt karmionych dietą bezargininową. Nasunęło to przypuszczenie, że orotoacyduria przy deficycie argininy w tkankach może być nie tyle wynikiem zwiększonej syntezy kwasu orotowego przede wszystkim w wątrobie, ale konsekwencją upośledzonego metabolizmu tego związku. Potwierdzają to obserwacje Hassana i Milnera (13), którzy stwierdzili znacznie mniejsze wbudowywanie <sup>14</sup>C-kwasu orotowego w RNA w wątrobie szczurów karmionych dawką pozbawioną argininy niż szczurów kontrolnych. Ostatnie obserwacje nad wpływem argininy na turnover kwasu orotowego w osoczu krwi owiec jednak tego nie potwierdziły (Siwecka i Motyl, niepublikowane). Stwierdzono, że hiperargininemia wydłuża turnover kwasu orotowego w osoczu krwi owiec przez obniżenie jego klirensu nerkowego i nie wpływa zasadniczo na jego eliminację z osocza krwi drogą przemian tkankowych. Wydaje się więc, że problem acydurii orotowej przy deficycie argininy w tkankach jest nadal otwarty i wymaga wielu dalszych badań. Rozpatrując możliwości mechanizm orotoacydurii przy braku argininy w diecie należy brać pod uwagę: 1) zwiększoną syntezę kwasu orotowego w wątrobie, 2) upośledzone przemiany kwasu orotowego oraz 3) wpływ argininy na klirens nerkowy kwasu orotowego.

### Ciąża i laktacja

Z deficytem argininy związane jest prawdopodobnie zjawisko zwiększonego wydalania kwasu orotowego w końcowej fazie ciąży (24) oraz wczesnej laktacji (28). U ciężarnych szczurów efekt ten może być spotęgowany przez ograniczenie zawartości argininy w dawce pokarmowej (24). Arginina należy do egzogennych aminokwasów, przynajmniej u człowieka, szczura i świni. Własne obserwacje wykazały,

że do orotoacydurii we wczesnej laktacji może dochodzić również u krów (28). Wiemy, że rozpoczęcie laktacji wiąże się z gwałtownym wzrostem zapotrzebowania na aminokwasy ze strony gruczołu mlekowego, co prowadzi do wyraźnego obniżenia ich poziomu we krwi oraz nasilenie rozpadu białka tkankowego (27). Arginina jest wychwytywana z krwi przez gruczoł mlekowy w ilościach znacznie przekraczających zapotrzebowanie na syntezę białka i podlega ona intensywnym przemianom katabolicznym, przede wszystkim do proliny. Okazuje się, że ok. 20% argininy i ornityny wychwytywanej przez gruczoł mlekowy, wykorzystywane jest do syntezy proliny (1). Prolina jest aminokwasem endogennym, jednakże jej udział w kazeinie — białku mleka sięga 12%, natomiast jej zawartość w konwencjonalnych białkach paszowych, czy też w białku mikrobiologicznym wynosi 3—5%. OROTOACYDURIA we wczesnej laktacji wystąpiła u krów karmionych dawką zawierającą mocznik, nie wystąpiła natomiast u krów karmionych dawką kontrolną opartą o białko pasz naturalnych (28). Wynika to prawdopodobnie ze zwiększonego wykorzystania argininy w cyklu mocznikowym przy zwiększonej podaży amoniaku lub też obniżonej syntezy tego aminokwasu przez drobnoustroje przedżołądków przy dawce mocznikowej, co przy jednoczesnym dużym zapotrzebowaniu na argininę ze strony gruczołu mlekowego powoduje stan względnego niedoboru tego aminokwasu dla innych przemian, m.in. prawidłowego metabolizmu związków pirymidynowych.

Zwiększony katabolizm  
białka egzo- i endogennego.  
Hiperamonemia

Wzrost zawartości białka w diecie szczurów od 0 do 36% zwiększa 10-krotnie wydalanie kwasu orotowego w moczu (11). Jednocześnie obserwuje się wzrost syntezy wątrobowej tego metabolitu. Również nasilony katabolizm białka endogennego wywołany głodem powoduje u szczurów zwiększone wydalanie kwasu orotowego oraz wzrost jego syntezy w tkance wątrobowej (11).

Panuje ogólne przekonanie, że podstawowym czynnikiem, decydującym o zwiększonym wydalaniu kwasu orotowego z moczem w omawianych warunkach, jest zwiększona synteza kwasu orotowego pod wpływem zwiększonej podaży amoniaku, powstającego z katabolizmu aminokwasów czy to paszowych, czy też tkankowych. Już Kesner w 1965 r. (8) zaobserwował zwiększone wydalanie kwasu orotowego u szczurów pod wpływem roztworu chlorku amonowego podawanego przez sondę żołądkową. W syntezie kwasu orotowego wydalanego następnie z moczem w warunkach hiperamonemii partycypuje wiele tkanek, jednak najszybsze

tempo syntezy pod wpływem amoniaku obserwuje się w wątrobie (21, 41). Wynika to z możliwości wykorzystania mitochondrialnego karbamoilofosforanu do syntezy kwasu orotowego. Do najwrażliwszych na amoniak tkanek wątrobowych należy tkanka wątrobową szczura i człowieka (21). Najniższą reakcję zanotowano w przypadku tkanki wątrobowej krowy i owcy (9). Własne doświadczenia wykazały, że wynika to z małej dostępności mitochondrialnego karbamoilofosforanu do syntezy kwasu orotowego w wątrobie zwierząt przeżuwiających, uwarunkowanej dużą zdolnością syntezy mocznika (26). Potwierdza to fakt, że wywołanie hiperamonemii wrotnej u owcy nie prowadzi do istotnych statystycznie zmian w wydalaniu kwasu orotowego (29). Hiperamonemia obwodowa powoduje natomiast wzrost wydalania tego metabolitu. Efekt ten może wynikać ze zwiększonej syntezy kwasu orotowego w tkankach pozawątrobowych, jak również oddziaływania amoniaku na wydalanie kwasu orotowego przez zmiany czynności nerek. Stwierdzono, że turnover kwasu orotowego w osoczu krwi owiec w warunkach hiperamonemii obwodowej skraca się, co wynika przede wszystkim ze wzrostu klirensu nerkowego tego metabolitu (30).

Reasumując, można powiedzieć, że we wszystkich rozważaniach nad wyjaśnieniem zjawiska orotoacydurii w warunkach hiperamonemii u ludzi i zwierząt, bez względu na to czy hiperamonemia ma tło pokarmowe, czy też wynika z upośledzonych reakcji detoksykacji amoniaku w tkankach, należy brać pod uwagę nie tylko zwiększoną syntezę kwasu orotowego w tkankach, lecz również zmiany w jego wydalaniu przez nerki.

L e k i

Orotoacydria występuje także przy stosowaniu szeregu leków cytostatycznych. Przykładem może tu być allopurynol oraz 6-azaurydyna. Allopurynol jest analogiem purynowym, który bezpośrednio hamuje oksydazę ksantynową, a poza tym ulega fosforybozylacji przez fosforybozylotransferazę orotydanową hamując przez współzawodnictwo fosforybozylację kwasu orotowego. Ponadto utworzony nukleotyd hamuje dekarboksylazę orotydanową. Stosowanie tego leku prowadzi więc do wydalania zwiększonych ilości kwasu orotowego z moczem (34).

Innym związkiem wykorzystywanym do zablokowania syntezy nukleotydów pirymidynowych *de novo* jest 6-azaurydyna. Związek ten w komórkach przekształcany jest do 6-azaurydylanu będącego inhibitorem kompetycyjnym dekarboksylazy orotydanowej (10, 32). 6-azaurydyna prowadzi do zwiększonego wydalania kwasu orotowego i orotydyny (6). Z reguły związki blokujące metabolizm kwasu orotowego podaje się łącznie z innymi preparatami

działającymi wszechstronnie hamującą na syntezę kwasów nukleinowych w komórkach rakowych. Oprócz 6-azaurydyny podaje się więc fluorowe pochodne pirymidyn: 5-fluorourydynę czy 5-fluorouracyl, w które wbudowane są kwasy nukleinowe i hamują wzrost komórek rakowych (5, 14). Poza tym stosuje się heksosaminę, takie jak: D-gluko czy D-galaktozamina, które prowadzą do wytworzenia i akumulacji UDP-aminocukrów i obniżenia puli UTP (14, 19). Wykorzystuje się także związki hamujące syntezę karbamoilofosforanową II. Przykładem jest tu acivicyna — związek hamujący kompetycyjnie z glutaminą syntezę karbamoilofosforanową II w komórkach nowotworowych (17, 19).

Można więc powiedzieć, że poznanie syntezy, przemiana i mechanizmu wydalania kwasu orotowego i innych związków pirymidynowych ma nie tylko wartość poznawczą, lecz także duże znaczenie praktyczne. Oznaczanie kwasu orotowego w moczu ludzi i zwierząt jest szczególnie istotne dla diagnostyki wrodzonych niedoborów enzymów syntezy nukleotydów pirymidynowych, enzymów cyklu mocznikowego w wątrobie, niezbilansowania aminokwasów w tkankach, utajonych stanów intoksykacji amoniakiem oraz kontroli skuteczności stosowania preparatów cytostatycznych.

## Piśmiennictwo

- Alumot E., Bruckental I., Tadmor., Kennit Ch., Holstein P.: J. Dairy Sci. 66, 1243, 1983.
- Bachmann C., Colombo J. P.: Eur. J. Pediatr. 134, 109, 1980.
- Bermann P., Harley E.: IVth Intern. Symp. on Human Purine and Pyrimidine Metabolism, Maastricht, Netherlands, 1982, s. 367.
- Ciadini D., Pietropaolo C., De Cristofaro D., Ajello E., Caraccido M.: Nature, London 203, 643, 1964.
- Engelbrecht C., Ljungquist I., Lewan L., Yngner T.: Biochem. Pharmacol. 33, 745, 1984.
- Fallon H. J., Frei E., Block J., Seegmiller J. S.: J. Clin. Invest. 40, 1906, 1961.
- Flannery D. B., Hsia Y. E., Wolf B.: Hepatology 2, 495, 1982.
- Pico M. E., Hassan A. S., Milner J. A.: J. Nutr. 112, 1854, 1962.
- Pico M. E., Motyl T., Milner J. A.: J. Nutr. 114, 613, 1984.
- Handschumacher R. E.: J. Biol. Chem. 233, 2917, 1960.
- Hassan A. S., Milner J. A.: J. Nutr. 109, 1946, 1979.
- Hassan A. S., Milner J. A.: Arch. Biochem. Biophys. 194, 24, 1979.
- Hassan A. S., Milner J. A.: Metabolism 30, 739, 1981.
- Holstege A., Keppler D.: J. Natl. Cancer Inst. 76, 485, 1986.
- Kato T., Sano M., Mizutani N.: Eur. J. Pediatr. 146, 56, 1987.
- Kay J. D. S., Oberholzer V. G., Seakins J. W. T., Hjelm M.: Clin. Sci. 72, 187, 1987.
- Kemp A. J., Lyons S. D., Christopherson R. I.: J. Biol. Chem. 261, 14891, 1986.
- Kesner L.: J. Biol. Chem. 240, 1722, 1965.
- Leube K., Keppler D.: Biochem. Pharmacol. 32, 1865, 1983.
- Lotz M., Fallon H. J., Smith L. H.: Nature, London 197, 194, 1963.
- Milner J. A.: J. Nutr. 115, 516, 1985.
- Milner J. A., Prior R. L., Visek W. J.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 150, 282, 1975.
- Milner J. A., Visek W. J.: Metabolism 24, 643, 1975.
- Milner J. A., Visek W. J.: J. Nutr. 108, 1281, 1978.
- Motyl T.: J. Vet. Med. A, 33, 169, 1986.
- Motyl T.: Synteza kwasu orotowego w wątrobie oraz jego wydalanie u zwierząt przeżuujących. Praca habili., Wyd. SGGW-AR, Warszawa 1987.
- Motyl T., Barej W.: Ann. Rech. Vet. 17, 153, 1986.
- Motyl T., Barej W., Leontowicz H.: Arch. Anim. Nutr. Berlin, 36, 551, 1986.
- Motyl T., Orzechowski A., Pierzynowski S.: J. Vet. Med. A, 34, 522, 1987.
- Motyl T., Orzechowski A., Kukulska W.: J. Vet. Med. A, 35, 232, 1988.
- Oizumi J., Ng W. G., Koch R., Shaw K. N. F., Sweetman L., Velazquez A., Donnell G. N.: Clin. Genet. 25, 538, 1984.
- Pasternak C. A., Handschumacher R. E.: J. Biol. Chem. 234, 2992, 1959.
- Qureshi I. A., Letarte J., Ouellet R.: Experientia 38, 308, 1982.
- Reiter S., Löffler W., Gröbner W., Zöllner N.: Adv. Exp. Med. Biol. 165 A, 323, 1984.
- Robinson J. L., Drabik M. R., Dombrowski D. B., Clark J. H.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80, 321, 1983.
- Robinson J. L., Dombrowski D. B., Harpestad G. W., Shanks R. D.: J. Dairy Sci. Suppl. 1, 66, 122, 1983.
- Rogers L. E., Ponter F. S.: Pediatr. 42, 423, 1968.
- Shanks R. D., Dombrowski D. B., Harpestad G. W., Robinson J. L.: J. Dairy Sci. Suppl. 1, 66, 122, 1983.
- Smith P. C., Knott Ch. E., Tremblay G. C.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 55, 1141, 1973.
- Tatibana M., Kita K., Asai T.: Eur. J. Biochem. 128, 625, 1982.
- Tremblay G. C., Crandall D. E., Knott C. E., Alfant M.: Arch. Biochem. Biophys. 178, 264, 1977.
- de Vrese M., Barth Ch. A.: Biol. Chem., Hoppe-Seyler 336, 455, 1985.
- Wadman S. K., Beemer F. A., Bree P. K. de, Duran M., Gennip A. H., van, Ketting D., Sprang F. J. van: Adv. Exp. Med. Biol. 165 A, 109, 1984.
- Woodfin B. M., Davis L. E.: Biochem. Med. 28, 109, 1982.

Adres autora: doc. dr hab. Tomasz Motyl, ul. Polinezyjska 4 m 41, 02-777 Warszawa

**GRAY J. S., LANGLEY R. J., BROPHY P. O., GANNON P.:** Szczepienia przeciwko babeszjozie bydła stosując żywe pasożyty kontrolowane lekami. (Vaccination against bovine babesiosis with drug-controlled live parasites). Vet. Rec. 125, 369—372, 1989 (14)

Żywe osobniki *Babesia divergens* zastosowano do szczepienia bydła w wieku 11—18 miesięcy, u którego zastosowano dwupropanian imidokarbu w dawce 1 lub 2 mg/kg masy ciała. Pasożyty podawano podskórnie między 3—7 dniem po podaniu leku. Następnie 45 dnia krowy szczepione i z grupy kontrolnej zarażono dożylnie wysokimi dawkami *B. divergens*. Zastosowanie do szczepienia zjadliwych oraz niezjadliwych szczepów dawało zbliżone wyniki. Jednakże u niektórych zwierząt, u których zastosowano małe dawki imidokarbu wystąpiły reakcje na zarażenie szczepem zjadliwym. Natomiast po podaniu wysokich dawek leku w przypadku szczepów niezjadliwych *Babesia* nie występowała serokonwersja. Szczepione zwierzęta były jednak w pełni odporne na doświadczalne zarażenie zjadliwym szczepem *B. divergens*.

G.

**BALL H. J., CAMPBELL J. N.:** Leczenie doświadczalnego zapalenia wymienia na tle *Mycoplasma californicum* przy użyciu antybiotyków. (Antibiotic treatment of experimental *Mycoplasma californicum* mastitis). Vet. Rec. 125, 377—378, 1989 (14)

Badania nad leczeniem przy użyciu antybiotyków zapaleń gruczołu mlekowego wywołanych przez *Mycoplasma californicum* przeprowadzono na 17 krowach. Przez kanał strzykowy wprowadzono do ćwiartki 5 ml hodowli bulionowej zarazka lub mleko z chorego gruczołu mlekowego. Leczenie podejmowano 2—3 dnia po zakażeniu (gdy 1 ml mleka z zakażonej ćwiartki wymienia zawierał  $10^7$ — $10^{10}$  cfu zarazka). W leczeniu stosowano dowymieniowe iniekcje oksytetracykliny lub tylozyny naprzemiennie z oksytetracykliną, chlotetracyklinę łącznie z kortyzonem lub tylozynę. Leczenie naprzemiennie polegające na stosowaniu oksytetracykliny i tylozyny w pełni eliminowało zakażenie gruczołu mlekowego spowodowane przez *M. californicum*, podobnie jak łącznie stosowanie oksytetracykliny w dawce 426 mg i tylozyny w dawce 500 mg.

G.