

Czynniki warunkujące produkcję zarodków u krów dawczyń

Pracownia Biotechniki Rozrodu Zwierząt Państwowego Instytutu Weterynaryjnego,
Oddział w Bydgoszczy, Al. Powstańców Wlkp. 10, 85-090 Bydgoszcz

Elementem niezbędnym do zapewnienia odpowiedniego poziomu produkcji zarodków u krów dawczyń są czynniki warunkujące z jednej strony efektywną superowulację, z drugiej zespół zabiegów biotechnicznych i technicznych pozwalających optymalnie wykorzystać ruję po superowulacji oraz w maksymalnym stopniu odzyskać wyprodukowane zarodki, bez ujemnych konsekwencji dla zdrowia samic.

Owulację mnogą wywołuje się u krów podając preparaty gonadotropowe pozaprzysadkowego i przysadkowego pochodzenia. Do pierwszej grupy należą surowica żrebnej klaczy (PMSG) oraz gonadotropina menopauzalna kobiet (hMG), do drugiej preparaty FSH, produkowane z przysadek mózgowych owiec, świń i koni. Gonadotropiny różnią się między sobą aktywnością biologiczną oraz zawartością FSH i LH (3, 7, 10, 21, 22, 37). Nowsze badania wykazały, że większą produkcję zarodków zapewnia oczyszczenie preparatów FSH z domieszki LH względnie zapewnienie odpowiedniej wzajemnej proporcji obu hormonów (9, 29, 37). Jak wynika z badań prowadzonych w komercyjnych stacjach przenoszenia zarodków większą efektywność superowulacji oraz wyższą produkcję zarodków uzyskiwano podając preparaty FSH zapewniające przewagę hormonu pęcherzykowego nad luteinizującym wyrażoną formułą 5:1 (9, 36). Także zastosowanie rekombinantu FSH-bFSH sprzyjało zwiększonej produkcji zarodków (19). Stosowanie samego PMSG jest obecnie krytykowane, z uwagi na mniejszą powtarzalność wyniku superowulacji oraz zwiększony odsetek zarodków o niedostatecznej jakości (58).

Niekorzystny wpływ na rozwój zarodków wydaje się wywierać obecność nieowulujących pęcherzyków jajnikowych, które są następstwem długotrwałego utrzymywania się wysokiego stężenia gonadotropiny we krwi krów. Pęcherzyki syntetyzują dodatkowe ilości hormonów estrogennych (3, 6, 11). Ujemne skutki działania PMSG można – z korzyścią dla produkcji wartościowych zarodków – obniżyć podając podczas rui po superowulacji przeciwciała anti-PMSG (7, 11, 21).

Liczba wyprodukowanych zarodków istotnie zależy nie tylko od rodzaju podanej gonadotropiny

lecz wysokości jej całkowitej dawki, a w odniesieniu do gonadotropiny przysadkowej, od częstości podawania, odstępów pomiędzy kolejnymi iniekcjami, ich liczby, a także drogi i miejsca podania (31, 39, 40, 50, 56, 62). Nie sprzyja wysokiej produkcji zarodków dwukrotne zwiększenie dawek gonadotropin przysadkowych i pozaprzysadkowych. Z reguły lepsze wyniki uzyskuje się podając serię zastrzyków FSH domięśniowo zamiast podskórnie lub nadoponowo (5, 56). Preferowane jest także podawanie w stopniowo obniżających się dawkach przez okres 4-5 dni (16). Problem ten rozwiązują w pewnym stopniu długo działające preparaty FSH (18, 60).

Na podstawie badań eksperymentalnych oraz analizy wyników komercyjnych stacji przenoszenia zarodków w USA, Donaldson (16) oraz Lindsell i wsp. (41) stwierdzili, że więcej dobrych jakościowo zarodków można uzyskać, rozpoczynając superowulację w 9 lub 10 niż w 6 lub 12 dniu cyklu rujowego. Fakt ten może mieć pewien związek ze zjawiskiem dominacji pęcherzyków międzyrujowych (46). Jak wiadomo obecności aktywnego pęcherzyka dominującego w dniu rozpoczynania superowulacji towarzyszy niższa produkcja zarodków (24, 33, 59). Z ostatnich badań Lussier i wsp. (42) wynika, że obecność pęcherzyka dominującego w dniu rozpoczynania superowulacji determinuje produkcję zarodków w znacznie większym stopniu niż podana gonadotropina. Niedostatecznym zsynchronizowaniem terminu rozpoczynania superowulacji z endogennymi falami rozwoju pęcherzyków jajnikowych podczas cyklu rujowego tłumaczą niektórzy notowany u pewnej grupy dawczyń, brak reakcji na podawane gonadotropiny (1, 59).

Termin rozpoczynania superowulacji można przesunąć na inne dni cyklu rujowego. MacMillan i wsp. (43) oraz Roberts i wsp. (52) donoszą o możliwościach przesunięcia terminu rozpoczynania superowulacji na 2-6 lub 13-17 dzień cyklu rujowego pod warunkiem zastosowania osłony progesteronowej w postaci dopochwowej spirali PRID lub implantu norgestometu.

Zdaniem Donaldsona (12) liczba krów wykazujących ruję oraz odsetek zarodków przydatnych do

transferu jest wyższa u krów otrzymujących podczas superowulacji 50 mg naturalnej prostaglandyny, podzielonej nie na dwie lecz trzy dawki. Równocześnie zwiększanie dawki prostaglandyny z 15 do 45 mg na dawkę nie ma już większego wpływu na wyniki produkcji zarodków.

Nieliczne choć na ogół jednoznaczne dane dotyczą wpływu wielkości dawki nasienia oraz liczby unasienień na wyniki superowulacji u krów. Garcia i wsp. (20) donoszą o wysokiej liczbie zapłodnionych oocytów po dwukrotnym unasienianiu nasieniem o objętości 0,25 ml (pojemność słomki francuskiej), zawierającym 20×10^6 plemników. Zarówno zwiększanie koncentracji plemników do 100×10^6 , jak i objętości dawki do 0,50 ml nie zwiększało ogólnej liczby zarodków, w tym przydatnych do transferu i liczby zapłodnionych komórek jajowych.

Coraz częściej zwraca się uwagę na znaczący wpływ ojca na produkcję zarodków przez matkę (30, 51, 53, 54, 61). Nierówną liczbę dobrych jakościowo zarodków tłumaczy się różnicami w jakości nasienia, pochodzącego od różnych buhajów, a także uwarunkowaniami immunogenetycznymi (51, 53, 61). Stwierdzono, że znacznie większą liczbę zarodków przydatnych do transferu uzyskuje się w tych przypadkach, w których stwierdza się podczas procesu zapłodnienia dużą liczbę dodatkowych plemników przylegających do osłonki przejrzystej komórki jajowej (3). Z kolei duże różnice w liczbie pozyskiwanych zarodków tłumaczą Walawski i wsp. (61) uwarunkowaniami immunogenetycznymi, polegającymi na występowaniu semilatentnych defektów zapłodnienia lub zaburzeń immunologicznych przejawiających się zamieraniem zarodków. Stwierdzono, że genotyp charakterystyczny dla alkalicznej RNA-zy leukocytów jest czynnikiem różnicującym wskaźniki płodności u kojarzonych par rodzicielskich. Stosując heterospermiczne dawki nasienia buhajów o genotypach AA, AB i BB wykazano mechanizm proselekcyjny, faworyzujący zygoty AA i dyskryminujący zygoty BB.

Pewien wpływ na liczbę uzyskanych zarodków po superowulacji wywiera także dzień ich pozyskiwania z macicy. Najwięcej zarodków uzyskuje się w 7 i 8 dniu po rui (17). W 5 dniu po rui liczba pozyskanych zarodków jest bardzo niska i z reguły nie przekracza jednej piątej liczby komórek jajowych i zarodków pozyskiwanych metodą krwawą w 3 dniu cyklu (25).

Przyjmuje się, że wpływ instrumentów używanych do bezkrwawego pozyskiwania zarodków oraz technik płukania rogów macicy na liczbę odzyskanych zarodków jest niewielki (27, 45).

Z czynników ogólnych wywierających wpływ na produkcję zarodków wymienia się również liczbę zabiegów superowulacji przeprowadzanych podczas jednego cyklu reprodukcyjnego oraz wiek samic. Z reguły największą liczbę zarodków pozyskuje się

od krów po pierwszym zabiegu superowulacji (26, 65). Stopniowe obniżanie się liczby produkowanych komórek w miarę zwiększania liczby superowulacji powodowane jest obniżającą się wrażliwością jajników na podawane gonadotropiny względnie pojawianiem się przeciwciał na substancję białkową egzogenego FSH. Ujemnego wpływu wielokrotnego powtarzania superowulacji na wyniki produkcji zarodków nie potwierdzają natomiast Gielen i wsp. (21) oraz Moor i wsp. (47).

Podzielone opinie dotyczą wpływu wieku krów dawczyń zarodków na liczbę uzyskiwanych zarodków. Zdaniem Lerner i wsp. (40) liczba zarodków zwiększa się stopniowo wraz z wiekiem, osiągając maksimum u 9-letnich samic. Dopiero u starszych krów reakcja na egzogenne gonadotropiny ulega osłabieniu, czego efektem może być niższa produkcja zarodków. Pogląd ten podziela Donaldson (13), który jednak nie obserwował istotnych różnic w produkcji zarodków u krów do 10 roku życia. Z kolei badania krajowe wskazują, że stosunkowo najwięcej zarodków pozyskiwano od młodych 3-5-letnich samic, natomiast w późniejszym okresie życia produkcja zarodków utrzymuje się na zbliżonym poziomie (65). Nie zawsze dostateczna produkcja zarodków przez jałowice ma inne przyczyny. Do ważniejszych zalicza się trudności techniczne podczas pozyskiwania zarodków oraz niedostateczne wykształcenie rżesek jajowodowych. Te ostatnie rozwijają się z wiekiem i przebytymi ciążami (28).

Reakcja na podane gonadotropiny, a co za tym idzie, produkcja zarodków, w dużym stopniu warunkowana jest przez czynniki rasowe i genetyczne krów dawczyń. Z reguły najwięcej zarodków ogółem produkują krowy prymitywnych ras (14). Donoszono także o znacznych różnicach w odpowiedzi na gonadotropiny pomiędzy poszczególnymi typami użytkowymi krów (4, 6, 34). Równocześnie nie notowano istotnego wpływu wydajności krów na wyniki produkcji zarodków (49).

Jak dotąd brak jest całkowitej zgodności odnośnie wpływu pór roku na wyniki superowulacji u krów. Wieloletnie badania przeprowadzone na kilku typach krów wskazują jednak na istotne różnice skuteczności stymulacji hormonalnej zarówno w poszczególnych miesiącach roku, jak i pomiędzy latami. Najwyraźniejszą reakcję na gonadotropiny notowano w warunkach europejskich w miesiącach zimowych i wczesną wiosną, najniższą latem (57, 63, 65). Obniżenie wrażliwości na gonadotropiny w okresie letnim tłumaczone jest różnicami w koncentracji białka i energii w dawce pokarmowej bydła w okresie letnim i zimą. Z kolei obserwowana w Ameryce Północnej niedostateczna reakcja jajników krów na egzogenne gonadotropiny, notowana w okresie zimowym tłumaczona jest ekspozycją zwierząt na warunki surowego klimatu oraz deficytami żywieniowymi. Wśród pozostałych czynników wymie-

nia się różne warunki świetlne, oraz możliwość przegrzania krów narażonych na letnie upały. W efekcie hipertermii dochodzić może do nieprawidłowości procesu zapłodnienia, względnie zaburzeń hormonalnych towarzyszących stresowi termicznemu (35). W podobny sposób wyjaśniane są różnice w produkcji zarodków obserwowane w poszczególnych latach.

W nielicznych badaniach podejmowano zagadnienie wpływu żywienia na wyniki superowulacji u krów. Niedostateczna podaż energii z paszą prowadzi – wskutek obniżonej syntezy gonadotropin – do zaburzeń folikulogenezy oraz powoduje obniżenie lutealnej aktywności jajników. Równie niekorzystny jest wpływ nadmiaru energii, którego efektem jest zwiększona liczba cykli rujowych z dwukrotną falą wzrostu pęcherzyków jajnikowych i długotrwałym utrzymywaniem się pęcherzyka dominującego (9, 44, 48). Z kolei z krów żywionych dawką pokarmową o podwyższonej ilości białka strawnego notowano obniżenie stężenia progesteronu podczas cyklu rujowego oraz wzrost stężenia metabolitów białka w śluzie rujowym i popłuczynach z macicy. Ich obecność wywiera niekorzystny wpływ na proces zapłodnienia i rozwój zarodków (19, 64). Nie bez znaczenia jest także odpowiednia podaż witamin, makro i mikroelementów. Do szczególnie istotnych dla zapewnienia produkcji zarodków o dobrej jakości zaliczane są beta karoten, witamina E i selen (32).

Efektom niewłaściwego żywienia krów mogą być zaburzenia metaboliczne, które już w podklinicznej postaci wywierają niekorzystny wpływ na wyniki superowulacji. Schafer i wsp. (55) podają, że krowy o podwyższonej koncentracji związków ketonowych we krwi oraz obniżonymi poziomami glukozy produkują istotnie mniejszą liczbę zarodków, niż nie wykazujące tych zaburzeń. Do metabolitów, którym przypisuje się istotne znaczenie prognostyczne w odniesieniu do wyników produkcji zarodków zaliczany jest cholesterol całkowity. Odgrywa on kluczową rolę w syntezie hormonów sterydowych (23). Z reguły wyższą liczbę zarodków przydatnych do transferu uzyskuje się od tych krów, u których surowicze stężenie cholesterolu w okresie poprzedzającym superowulację, względnie podczas podawania FSH lub superowulowanej rui mieściło się w górnych granicach norm fizjologicznych (2, 38).

Piśmiennictwo

- Adams G. P.: *Theriogenology* 41, 19, 1994.
- Bal Krishanan M., Bhaskar B. V., Chinnaiya G. P., Arora V. K., Ramu A., Sarma P. A.: *Theriogenology* 40, 643, 1993.
- Bieleński A., Tischner M.: *Biotechnologia rozrodu zwierząt gospodarskich „Universitas”*, Kraków 1993.
- Bindon B. M., Piper L. R., Cahill L. P., Driancourt M. A., Shea T. O.: *Theriogenology*, 25, 53, 1986.
- Bo G. A., Hockley D. K., Nasser L. F., Mapletoft R. J.: *Theriogenology*, 42, 963, 1994.
- Boland M. P., Kelly P., Ramsbottom G., Crosby T. F., Roche J. F.: *Proc. Eur. Cong. Embryo Techn. and Genet. Engin. in Cattle and Sheep*. Kraków, 1, 103, 1994.
- Boryczko Z., Bostedt H., Romanowicz-Barcikowska K., Barcikowski B., Karczewski W., Dobosz M., Sassi M., Wakjira A.: *Medycyna Wet.* 46, 476, 1990.
- Butler W. R., Smith R. D.: *J. Dairy Sci.* 72, 767, 1989.
- Chupin D., Combarnous Y., Procureur R.: *Theriogenology* 21, 229, 1984.
- Członkowska M.: *Mat. konf. Zastosowanie biotechnologii w produkcji zwierzęcej*. Popielno 1, 57, 1988.
- Dielman S. J., Bevers M. M., Wurth Y. A., Gielen J. Th., Willemse S. J.: *Theriogenology* 31, 473, 1989.
- Donaldson L. E.: *Theriogenology* 20, 279, 1983.
- Donaldson L. E.: *Theriogenology* 21, 963, 1984.
- Donaldson L. E.: *Theriogenology* 21, 1013, 1984.
- Donaldson L. E.: *Theriogenology* 22, 97, 1984.
- Donaldson L. E.: *Theriogenology* 22, 207, 1984.
- Donaldson L. E.: *Vet. Rec.* 118, 661, 1986.
- Donaldson L. E., Lyoyd E.: *Theriogenology* 35, 195 abstr. 1991.
- Ferguson J. D., Chalupa W.: *J. Dairy Sci.* 72, 746, 1989.
- Garcia A., Mapletoft R. J., Kennedy R.: *Theriogenology* 41, 202, 1994.
- Gielen J. Th., Reerink G. H., Atoon R. E., Vonk Noordegraaf C. A., Pasman J., Nell T.: *Theriogenology* 33, 229, 1990.
- Gonzalez-Menecio F., Manns J., Murphy B. D.: *Anim. Reprod. Sci.* 1, 137, 1978.
- Grummer R. R., Carrol D. J.: *J. Anim. Sci.* 66, 3160, 1988.
- Gulibault L. A., Grasso F., Lussier J. G., Rouillier P., Matton P.: *J. Reprod. Fert.* 91, 81, 1989.
- Hackett A. J., Durnford R., Marcus G. J.: *Can. J. Anim. Sci.* 72, 713, 1992.
- Hassler J. F., Grasso F., Luissier J. G., Rouillier P., Matton P.: *Theriogenology* 19, 83, 1983.
- Hay J. H., Phelps D. A., Hanks D. R., Foote W. D.: *Theriogenology* 33, 563, 1990.
- Hayman D. L., Chitty L. G., Seddon C. R.: *New Zealand Embryo Transfer Workshop*, Hamilton, New Zealand, 1, 24, 1994.
- Herrler A., Elsaesser N., Paravizi N., Nieman H.: *Theriogenology* 35, 633, 1991.
- Hillery P. L., Parrish J. J., First N. L.: *Theriogenology* 33, 249, 1990.
- Hockley D. K., Bo G. A., Palasz A. T., Del Campo M. R., Mapletoft R. J.: *Theriogenology* 37, 224, 1992.
- Hurley W. L., Doane R. M.: *J. Dairy Sci.* 72, 784, 1989.
- Huhtinen M., Rainio V., Aalto J., Bredbacka P., Makai-Tanila A.: *Theriogenology* 37, 457, 1992.
- Jaśkowski J. M., Hutnikiewicz I. M., Lewandowski Z., Sucharski M., Znaniński R., Kaźmierczak Z.: *Medycyna Wet.* 51, 97, 1995.
- Jaśkowski J. M.: *Życie wet.* 70, 193, 1995.
- Jaśkowski J. M., Hutnikiewicz I. M.: *Lek w Polsce*. Weterynaria 1996 (w druku).
- Kelly P., Duffy P., Baguisi A., Dobrinsky J. R., Overstrom E. W., DUBY R. T., Roche J. F., Boland M. P.: *Theriogenology* 43, 245 abstr. 1995.
- Kweon O. K., Ono H., Uchisugi H., Miyamoto H., Koyama H., Kanagawa H.: *Jpn. J. Vet. Res.* 34, 1, 1986.
- Larocca C. E., Fernandez A., Gonzalez A. F., Carbu A. A.: *Theriogenology* 43, 261, 1995.
- Lerner S. P., Thayne W. V., Baker R. D., Henschen T., Meredith S., Inskip E. K., Dayley R. A., Levis P. E., Butcher R. L.: *J. Anim. Sci.* 63, 176, 1986.
- Lindsell C. G., Pawlyshyn V., Bielański A., Mapletoft R.: *Theriogenology* 23, 203, 1985.
- Lussier J. G., Lamnote P., Pacholek X.: *Theriogenology* 43, 270, 1995.
- MacMillan K. L., Taufa V. K., Hayman D. L.: *Theriogenology* 41, 243, 1994.
- Mani A. V., Watson E. D., McKelvey W. A. C.: *Theriogenology* 41, 1673, 1994.
- Mapletoft R. J., Lindsell C. E., Pawlyshyn V.: *Theriogenology* 25, 172, 1986.
- Max A.: *Życie wet.* 67, 179, 1992.
- Moor R. M., Kruij Th. A. M., Green D.: *Theriogenology* 21, 103, 1984.
- Murphy M. G., Enright W. J., Crowe M. A., McConell K., Spicer L. J., Boland M. P., Roche J. F.: *J. Reprod. Fert.* 92, 333, 1991.
- Novotny F., Kačmarik J., Macak V., Lazar G., Hura V.: *Mat. IX Kongr. PTNW*, Olsztyn 2, 362, 1992.
- Pawlyshyn V., Lindsell C. E., Braithwaite M., Mapletoft R. J.: *Theriogenology* 25, 179, 1986.
- Riha J.: *Živočišna Vyroba*, 67, 385, 1994.

52. Roberts A. J., Grizzle J. M., Echternkamp S. E.: *Theriogenology* 42, 917, 1994.
53. Reklewski Z., Dymnicki E., Grochowska R.: 42nd Annual Meeting of the EAAP, Berlin, 1991, s. 1.
54. Saacke R. G., Nadir S., Nebel R. L.: *Theriogenology* 41, 45, 1994.
55. Schäfer M., Tran Thi Hien, Paarmann S., Kramer G.: *Arch. exper. Vet. Med.*, Leipzig 44, 157, 1990.
56. Schallenger E., Ulrich P., Möstl E., Fuchs S., Tenhumberg H.: *Theriogenology* 41, 290, 1994.
57. Shea B. F., Janzen R. E., McDemand D. P.: *Theriogenology* 21, 186, 1984.
58. Slenning B. D., Wheeler M. B.: *Theriogenology* 31, 653, 1989.
59. Stóck A. E., Stolla R.: *Tierärztl. Umschau* 50, 543, 1995.
60. Yamamoto M., Ooe M., Kawaguchi M., Suzuki T.: *Theriogenology* 41, 747, 1994.
61. Walawski K., Czarnik U., Znaniński R., Roszak D., Prusinowska I.: *Symp. Biotechnologia Zwierząt – badania oraz zastosowanie w hodowli i weterynarii*. Kraków 1, 87, 1993.
62. Warfield S. J., Seidel G. E., Eldsen R. P.: *Theriogenology* 25, 213, 1986.
63. Wiese M., Wallenburg J.: *Byd. Biul. Wet.* 2, 9, 1992.
64. Zaaijer D., Counotte G. H. M., Sol J., Smidt W. J., Broadbent P. J.: *Wien. Tierärztl. Mschr.* 78, 340, 1991.
65. Znaniński R.: Czynniki określające powodzenie transferu zarodków u krów mlecznych na Żuławach Wiślanych. Praca dokt. Wrocław 1995.

Adres autora: doc. dr hab. Jędrzej M. Jaśkowski, ul. Św. Trójcy 35/50, 85-090 Bydgoszcz

WOJCIECH CYBULSKI, HALINA KOWALSKA-PYŁKA

artykuł przeglądowy

Metronidazol – ocena farmakokinetyczna leku u ludzi i zwierząt

Katedra Toksykologii i Ochrony Środowiska Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Zachowanie leku w ustroju i bezpieczeństwo jego stosowania charakteryzowane są parametrami farmakokinetycznymi, które obok danych informujących o spektrum aktywności i zastosowaniu klinicznym stanowią podstawę postępowania terapeutycznego. W medycynie weterynaryjnej znajomość dostępności biologicznej, objętości dystrybucyjnej, okresu półtrwania, stałej eliminacji oraz klirensu leku u wszystkich gatunków zwierząt jest ważna ze względu na występujące różnice międzygatunkowe wymienionych parametrów farmakokinetycznych. Obecnie nie wszystkie leki produkowane nawet przez renomowane firmy farmaceutyczne posiadają takie dane kinetyczne. Dlatego opracowania poświęcone tym zagadnieniom są pomocne w pracy lekarza.

W niniejszej publikacji na podstawie danych piśmiennictwa i badań wykonanych w Katedrze Toksykologii i Ochrony Środowiska przedstawiono parametry farmakokinetyczne metronidazolu u różnych gatunków zwierząt (2, 3, 6, 10, 12, 15, 16, 17) i człowieka (7, 8, 9).

Metronidazol [1-(2-hydroksyetylo)metylo-5-nitroimidazol] jest jednym z najczęściej stosowanych leków z grupy imidazoli w zwalczaniu chorób wywołanych bakteriami beztlenowymi przetrwalnikującymi i nie wytwarzającymi endospor oraz niektórymi pierwotniakami. W medycynie weterynaryjnej metronidazol stosowany jest u różnych gatunków zwierząt w leczeniu zakażeń wywołanych pierwot-

niakami: u drobiu – trichomonadozy, histomonadozy i giardiozy, u bydła – trichomonadozy, u psów – giardiozy, u królików – kokcydiozy. Ponadto, w zwalczaniu zakażeń bakteryjnych: dyzenterii u świń, w jednoczesnym zapaleniu płuc i opłucnej, zapaleniu otrzewnej, błony śluzowej macicy i zanokcicy, a także zakażeń powstałych na skutek interwencji chirurgicznych (4).

Wiele szczepów bakteryjnych i pierwotniaków cechuje wrażliwość na wyjątkowo niski minimalny poziom inhibicyjny (MIC = 1-8 µg/ml), co jest łatwym do osiągnięcia stężeniem metronidazolu we krwi (4).

U zwierząt monogastrycznych, metronidazol podany doustnie w dawkach leczniczych (20-50 mg/kg m.c. w zależności od gatunku) osiąga stężenie maksymalne (C_{max}) we krwi przekraczające kilkunasto-, kilkudziesięciokrotnie MIC (2, 10, 15). U psów C_{max} = 43 µg/ml występuje po 1 godz. (t_{max} = 1h) (10), natomiast u chomików w czasie o połowę krótszym (t_{max} = 0,5 h) (12). U kur stwierdzono, że C_{max} = 31,87 µg/ml występuje po 2 godz. od podania leku sondą do wola (16). Natomiast u koni wartość C_{max} jest niższa niż u pozostałych zwierząt monogastrycznych i wynosi 13,1 µg/ml w czasie t_{max} = 40 min. (15). Najniższe wartości C_{max} = 3,8 µg/ml, t_{max} = 10 min, zanotowano u krów, co praktycznie eliminuje doustną drogę podania metronidazolu u przeżuwaczy z rozwiniętym trawieniem