

FIZJOLOGIA ZWIERZĄT

WOJCIECH ADAMSKI

Znaczenie i rola kwasu mlekowego u przeżuwaczy

Katedra Chorób Wewnętrznych Wydziału Weterynaryjnego AR-T, 10-957 Olsztyn-Kortowo II

Kwas mlekowy jest jednym z ważniejszych metabolitów przemiany węglowodanowej u przeżuwaczy. Zaburzenia przemiany materii, a zwłaszcza niewłaściwe zbilansowanie dawki pokarmowej prowadzą często do niekontrolowanego wzrostu jego ilości w żwaczu. Wywołwane przez kwas mlekowy procesy patologiczne nie ograniczają się tylko do przedżołądków. Nadmiar tego kwasu w organizmie powoduje zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej płynów ustrojowych oraz zmiany czynnościowe, a nawet morfologiczne w narządach wewnętrznych (18, 26, 31, 37). Wzrost ilości kwasu mlekowego występuje w stanach chorobowych o różnej etiopatogenezie, między innymi w niestrawności kwaśnej, niewydolności sercowo-naczyniowej i płucnej, zapaleniach wątroby, nerek, mózgu, zaburzeniach rozrodu (1, 10, 14, 21, 22, 32, 37, 39, 40, 43). Wzrasta on także wtórnie w schorzeniach, w których dochodzi do jego nadprodukcji lub spadku utylizacji w procesie glukoneogenezy i cyklu Krebsa. Z innych przyczyn wymienia się upośledzenie glukoneogenezy w wątrobie oraz blok transportu cytoplazmatycznych jonów wodorowych przez błony mitochondrialne, obniżenie aktywności dehydrogenazy pirogronianowej, a także wrodzone lub spowodowane egzogennymi truciznami defekty enzymatyczne (27, 29, 35).

Kwas mlekowy występuje w postaci dwóch izomerów D(-) i L(+), których stosunek ilościowy oraz udział w przemianach ustrojowych nie jest jednoznaczny. Nawet przy pH żwacza 4,79 około 90% kwasu mlekowego występuje w formie zdysocjowanej. Ryan (38) uzależnia powstanie kwasu D(-) mlekowego od obecności glukozy stymulującej wzrost drobnoustrojów wykorzystujących ten izomer. Giesecke i wsp. (15, 16) obserwowali po dożwaczowym podaniu glukozy obecność izomerów L : D w stosunku 27 : 73%, a po wlewie sacharozy 35 : 65%. Żywienie przeżuwaczy paszami granulowanymi powodowało zwiększone wchłanianie izomeru L(+) z okrzężnicy, a izomeru D(-) w przedżołądkach i jelicie cienkim.

Nagromadzony w organizmie kwas mlekowy ulegając dysocjacji na jony wodorowe i resztę mleczanową prowadzi do zachwiania równowagi kwasowo-zasadowej oraz wodno-elektrolitowej i rozwoju kwasicy mleczanowej (23). Groutides i wsp. (18) uważają, że jest ona wynikiem utraty jonów wodorowęglanowych i nagromadzenia się kwasu mlekowego we krwi. Sprzyja tym procesom wzrost beztlenowej glikolizy spowodowanej osłabieniem procesów oddychania tkankowego, upośledzenie wydalania jonów wodorowych przez nerki i odwodnienie organizmu. Arieff i wsp. (3) proponują podział kwasicy mleczanowej na występującą łącznie z tkankowym niedotlenieniem oraz bez wyraźnej hipoksji tkankowej. Po doświadczalnych wlewach dożylnych roztworu kwasu mlekowego stwierdzano wyraźne upośledzenie funkcji ośrodka oddychania i krążenia sprzyjające powstaniu kwasicy oddechowej. Natomiast dożwaczowe podanie kwasu mlekowego powodowało rozwój niekompensowanej kwasicy metabolicznej (1, 42).

Wpływ kwasicy mleczanowej na układ sercowo-naczyniowy jest wielokierunkowy. Jej klinicznym wyrazem jest niewydolność krążenia, charakteryzująca się znacznym przyspieszeniem akcji serca, tachykardią i migotaniem przedsionków. Spada objętość wyrzutowa serca, obniża się kurczliwość mięśni gładkich włosowatych naczyń krwionośnych oraz napięcie i wypełnienie tętnic (6). Objawom klinicznym towarzyszą zmiany EKG. Stwierdzono przyspieszenie rytmu zatokowego, obniżenie odcinka S-T, skrócenie odcinka Q-T oraz przedłużenie zespołu QRS (30, 37, 39). Pod wpływem kwasu mlekowego ulega także zaburzeniom metabolizm komórek nabłonkowych naczyń. Zwiększa się ich przepuszczalność dla składników mineralnych przenikających z narządów i tkanek do łożyska naczyniowego i odwrotnie. Zmniejszenie przepływu krwi, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej charakteryzujące się spadkiem pH i wzrostem pCO_2 , powstająca niedokrwistość oraz zmiany EKG wskazują na niedotlenienie mięśnia sercowego. Rakalska i wsp. (30) uważają, że obniżenie kurczliwości włókien mięśnia sercowego jest spowodowane konkurencją między nadmiarem jonów H^+ a jonami Ca^{2+} o wiązanie z troponiną, co upośledza interakcję aktyny z miozyną. Nadmiar jonów H^+ może być również buforowany w komórkach powodując hiperkaliemię, która wywołuje między innymi dodatni efekt inotropowy. Zaburzenia metabolizmu mięśnia sercowego powodują wtórnie nagromadzenie w nadmiarze również prawidłowych metabolitów (WKT, kwas mlekowy — najczęściej wskutek niedotlenienia), które pogłębiają istniejącą już niewydolność krążenia.

Podstawowe funkcje płuc, do jakich należą eliminacja CO_2 oraz pobieranie tlenu, są ściśle związane z niewydolnością krążenia i zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej krwi. Efektem podrażnienia ośrodka oddechowego i receptorów zatoki szyjnej jest przyspieszenie oddechów, duszność i występowanie oddechu Kussmaula (5, 22). Zaburzenia krążenia powodują wzrost objętości płucnego obszaru naczyniowego. Stwarza to warunki do częstszego występowania obrzęku płuc (14). Wzrost stężenia jonów H^+ wpływa również na spadek powinowactwa hemoglobiny do tlenu. W przypadkach niewydolności układu oddechowego (zapalenie oskrzeli, rozedma) następuje niedostateczne wysycenie hemoglobiny tlenem w pęcherzykach płucnych, a w następstwie pojawienie się niebezpieczeństwa niedotlenienia tkanek.

Kompensacja oddechowa zaburzeń metabolicznych we krwi jest natychmiast przenoszona do płynu mózgowo-rdzeniowego. Bariera krew-mózg jest łatwo przenikalna dla CO_2 , natomiast słabo dla wodorowęglanów. Podwyższenie stężenia jonów H^+ stymuluje ośrodek oddechowy, czego konsekwencją jest spadek pCO_2 i paradoksalne przesunięcie pH płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku alkalicznym. W tym przypadku leczenie alkalizujące wodorowęglanem sodowym może spowodować nieproporcjonalne zwolnienie oddechów i dalsze za-

burzenia wentylacji płuc pomimo istniejącej jeszcze kwasicy krwi (2, 17).

W przebiegu kwasicy mleczanowej występuje także niedokrwienie nerek i wtórne uszkodzenie bardzo wrażliwego na hipoksję nabłonka kanalika proksymalnego oraz dalsze pogłębienie zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej (40). Badaniem wpływu laktacidemii na nerki zajmował się Huber (19), który stwierdził przy pH poniżej 7,30 i koncentracji kwasu mlekowego wynoszącej 17,7 mmol/l zmniejszenie o 44% nerkowego przepływu krwi. Wpływ na obniżenie przesączania kłębuszkowego miało niedociśnienie tętnic doprowadzających. Obserwowana w ostrej kwasicy anuria, spowodowana zahamowaniem przesączania kłębuszkowego powstaje również wskutek obrzęku samych komórek kanalików nerkowych lub ich zatkania przez złączony nabłonek. Nerki tracą zdolność wydalania, jak i zatrzymywania wody. Zmniejszenie się masy czynnych nefronów prowadzi według Williamsa (43) do wzrostu stężenia w osoczu fosforanów, siarczanów, aminokwasów oraz toksyn uremicznych. Zmieniony katabolizm białek wzmacnia amoniogenezę i zaburza proces sekrecji jonów H^+ do światła kanalika. W przypadku anurii lub daleko posuniętej oligurii dochodzi do znacznych zaburzeń w gospodarce sodowej i potasowej. Upośledzenie wydalniczej funkcji nerek oraz wypadnięcie ich endokrynicznej funkcji i retencja toksyn uremicznych jest przyczyną licznych wtórnych zaburzeń innych narządów wewnętrznych.

Kwasica żwacza jest najczęstszą przyczyną kwasicy mleczanowej. Rozmnażające się gwałtownie bakterie kwasu mlekowego obniżają pH płynu żwacza powodując niekorzystne zmiany procesów biochemicznych w przedżołądkach. Kwaśne środowisko wzmacnia procesy dekarboksylacji, w wyniku których powstają toksyczne aminy, a rozpad flory bakteryjnej prowadzi do wytworzenia endotoksyn. Wzrastające w żwaczu ciśnienie osmotyczne powoduje zwiększenie dyfuzji płynów przez jego ściany, biegunkę oraz zagęszczenie krwi i zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Jednocześnie nadmiar kwasu mlekowego prowadzi do uogólnionej kwasicy metabolicznej (18, 22). W żwaczu kwas mlekowy powoduje pęcznienie koloidów białkowych z powierzchniowym rozpadem i częściową martwicą nabłonka żwaczowo-czepcowego. Prowadzi to do rozległego zapalenia ścian przedżołądków i ułatwia przenikanie szkodliwych produktów przemiany do krwiobiegu.

Bueno i wsp. (7) stwierdzili zmniejszenie łaknienia i szybkości przechodzenia treści pokarmowej pod wpływem zwiększonego stężenia kwasu mlekowego w dwunastnicy owiec. Crichlov (8, 9) badał aktywację receptorów nabłonka żwacza na podane dożwaczowo LKT, kwas mlekowy i płyn żwaczowy pobrany od owiec chorych na niestrawność kwaśną. Stwierdził on, że w zależności od składu, LKT pobudzały od 41,9 do 76,7%, kwas mlekowy 30,2%, a płyn żwaczowy aż 81% receptorów. Pomimo wysokiego stężenia kwasu mlekowego w płynie żwacza autor uważa, że nie jest on głównym czynnikiem odpowiedzialnym za ich aktywację, jak również, że zahamowanie skurczów przedżołądków nie jest bezpośrednio zależne od zakwaszenia proksymalnej części dwunastnicy. Durantón i Bueno (11) badając neurohormonalną drogę oddziaływania na motorykę przedżołądków stwierdzili, że pobudzone przez kwas mlekowy chemoreceptory uwalniają hormony tkankowe — oktapetyd cholecystokininy (CCK_8) i sekretynę. Wpływają one na układ dopamino-enkefalinowy w tylnym i bocznym podwzgórzu, który aktywuje receptory opiatowe.

Receptory te z kolei ośrodkowo hamują motorykę przedżołądków. Wykazano też, że bezpośrednie podanie do komór mózgowych CCK_8 obniżyło pobieranie pokarmu i częstość skurczów żwaczowo-czepcowych (4).

Oceną stopnia uszkodzenia mięszu wątroby zajmowali się Sodhi (39), Dzhurov (12) oraz Vestweber i Leibold (42). W badaniach histopatologicznych obserwowali przekrwienie, nacieki limfocytarne oraz cechy zwyrodnienia wodniczkowego i tłuszczowego zrazików wątrobowych. W przebiegu kwasicy mleczanowej stwierdzono też zwiększoną przepuszczalność błon lizosomalnych, częściową destabilizację ich membran i organelli komórkowych (20, 25). Wzrost stosunku L:P (kwas mlekowy do pirogronowego), będącego według Hubera (20) czułym kryterium stanu metabolicznego tego narządu, świadczy o zubożeniu komórek wątroby w tlen. Zaburzenia w ukrwieniu i niedotlenienie są przyczyną uruchomienia glikolizy beztlenowej i dalszej akumulacji kwasu mlekowego. Giesecke i wsp. (15, 16) stwierdzili przy pomocy metod radioizotopowych, że w kwasicy mleczanowej tylko 50—60% kwasu mlekowego uległo przekształceniu w procesach glukoneogenezy wątrobowej. Randhava i wsp. (33) w badaniach biochemicznych stwierdzili ponadto wzrost aktywności fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy mleczanowej, glukozo-6-fosfatazy i cholinoesterazy w żwaczu i wątrobie, a w krwi aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej, dehydrogenazy glutaminianowej i arginazy oraz występowanie złogów tłuszczowych w komórkach wątroby z obniżeniem zawartości glikogenu i glukozy. Obserwacje te wskazują na znaczne uszkodzenia hepatocytów z martwicą włócznie, niewydolność substratową i rozchwianie metabolizmu wątrobowego, będące konsekwencją kwasicy mleczanowej.

W wyniku zmian przepuszczalności bariery krew-płyn mózgowo-rdzeniowy kwasica mleczanowa prowadzi także do powstawania stanów zapalnych opon mózgowych i mózgu. W przebiegu kwasicy żwacza stwierdzano występowanie rozsianego rozmiękania mózgu (*polioencephalomalatio*). Już w 1968 r. Edwin i wsp. (13) uważali, że przyczyną tego schorzenia jest wzrost aktywności tiaminazy typ 1 (E.C.2.5.1.2). Parks i wsp. (28) wykazali, iż obniżenie pH płynu żwacza sprzyja gromadzeniu i produkcji bakteryjnej tiaminazy oraz powstawaniu szeregu antymetabolitów tiaminy. Wyniki innych badań (5, 24) wskazują, że w przebiegu laktacidemii niezależnie od działania innych czynników, również deficyt tiaminy odgrywa poważną rolę w zaburzeniach OUN. Następnym niedoboru tiaminy jest blokada szeregu tiaminozależnych procesów, między innymi przemiany węglowodanowej. Obecność jej antymetabolitów w cyklu Krebsa jest przyczyną nagromadzenia się pirogronianów, a w konsekwencji kwasu mlekowego. Uszkodzeniu ulegają tkanki czerpiące energię z tych przemian, zwłaszcza tkanka nerwowa, która jest ściśle związana z przemianą kwasu pirogronowego, a w której jednym z koenzymów jest pirofosforan tiaminy. Niezależnie od tej roli tiamina pełni funkcję w transporcie jonów w tkance nerwowej (5, 11, 31, 43).

Jubb i Kennedy (21) opisali objawy PEM, takie jak: apatia, postępująca ślepotą, drgawki kloniczno-toniczne mięśni zwłaszcza głowy oraz *opisthotonus*. Rozwijające się drgawki mięśniowe, oczopląs i pogłębiający tężec tylny prowadziły wśród objawów śpiączki do śmierci. Badaniami anatomo- i histopatologicznymi autorzy ci stwierdzili obrzęk mózgu, spłaszczenie zwojów kory mózgowej, przepuklinę mózdkową i rdzeniową. Ponadto powierzchowne ogniska martwicy kory mózgo-

węj i zwyrodnienie neuronów. Randhava i wsp. (32) oraz inni (5, 39) w przebiegu kwasicy mleczanowej u przeżuwaczy obserwowali objawy nerwowe w postaci otępienia, drgawek mięśniowych, zaburzeń koordynacji ruchowej i śpiączki. Badaniami fizyko-chemicznymi płynu mózgowo-rdzeniowego wykazali obniżenie pH, wzrost stężenia glukozy i kwasu mlekowego, zwiększenie liczby elementów komórkowych i białka całkowitego świadczących o rozwoju procesu zapalnego OUN. Pośmiertne badania anatomiczne i histopatologiczne wykazały znaczne przekrwienie, naciecznia limfocytarne i chromatolizę neuronów oraz ogniska powierzchniowej martwicy kory mózgowej. Przedstawiczy powyżej szeroki zakres zmian obserwowanych przy PEM jest zaskakująco podobny do stwierdzonych w przebiegu laktakdemii.

Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, charakteryzujące niestrawność kwaśną, upośledzają też działanie mechanizmów regulujących poziomy hormonów sterydowych i gonadotropowych oraz wywierają negatywny wpływ na czynność ruchową macicy. Zmiany te mają szczególne znaczenie u krów w końcowym okresie ciąży. Rozwija się wtedy tzw. zespół poporodowy, cechujący się słabą kurczliwością i reaktywnością macicy na egzo- i endogenną oksytocynę, przedłużeniem jej inwolucji, zatrzymaniem błon płodowych, zapaleniem błony śluzowej (E_1 — E_4) oraz zaburzeniami cyklu jajnikowego (10, 34). Obniżone pH krwi upośledza też działanie mechanizmów warunkujących aktywność hormonów sterydowych i gonadotropowych oraz wpływa na zmniejszenie potencjału rozrodczego zwierząt (36, 41). Niskie stężenie estrogenów pobudza receptory β -adrenergiczne, które powodują hamowanie skurczów macicy. Zniesieniu jej czynności skurczowej po porodzie lub w fazie pęcherzykowej cyklu jajnikowego towarzyszą cysty na jajnikach lub przetrwałe ciało żółte. Znacznie spada także *tonus myometrium* (35).

Kwasica zżwacza wywołuje wtórne zaburzenia metaboliczne i narządowe nie zawsze związane z bezpośrednim działaniem kwasu mlekowego. Do takich należy ochwat bydła. Przyjmuje się, że powstająca w dużych ilościach w zżwacu histamina oraz endotoksyny uwalniane z bakterii gram-ujemnych w wyniku obniżania się pH płynu zżwacza są jednymi z najważniejszych czynników etiologicznych (5, 44).

Zaburzenia metaboliczne, a zwłaszcza stany kwasowe u przeżuwaczy — jak wynika z przytoczonych badań — są skutkiem niewłaściwego żywienia (duża ilość koncentratów, kiszzonek, pasz przemysłowych o wysokiej kwasowości) oraz występujących w szeregu schorzeń wtórnych zaburzeń układów buforowych płynów ustrojowych. W związku z tym, w obu tych przypadkach zarówno w postępowaniu profilaktycznym, jak i leczeniu należałoby w większym stopniu wykonywać kontrolne badania równowagi kwasowo-zasadowej krwi. Niezależnie od usuwania przyczyn podstawowego schorzenia w celu przeciwdziałania skutkom zachwiania tej równowagi stosuje się środki takie jak Acinormin-Polfa, który alkalizuje treść i usprawnia procesy metaboliczne w przedżołądkach. Z innych preparatów wskazane jest stosowanie doustnych środków nawadniających typu Alvasan-Polfa wzmagający przechodzenie elektrolitów, zwłaszcza wodorowęglanów ze światła jelit. W przypadkach znacznych zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej celowe jest podawanie i.v. izotonicznego roztworu dwuwęglanu sodu w ilości 1—2 l lub preparatów konfekcjonowanych Elektrolitowet-Bio-

wet, Scifin-Polfa. Celem zwiększenia tolerancji organizmu na kwas mlekowy należy podać i.m. witaminę B_1 w ilości 2—4 mg/kg m.c. Wskazane jest również podanie i.m. insuliny w ilości 0,5—1,0 j/kg m.c. z równoczesnym dożylnym wlewem 5—10% glukozy w ilości 250—500 ml. Korzystnie działają także preparaty naserkowe, glikokortykoidy i metionina.

Postępująca intensyfikacja produkcji roślinnej i zwierzęcej wyzwała często niekontrolowane zmiany, w których uczestniczy kwas mlekowy. Są one wypadkową wielu czynników: zachwiania torów metabolicznych, niedotlenienia i uszkodzeń komórek, zaburzeń krążenia i sprzyjają powstawaniu różnych zaburzeń metabolicznych.

Piśmiennictwo

1. Adamski W.: Badania wybranych wskaźników przemiany węglowodanowej u owiec w doświadczalnej kwasicy. Praca dokt. AR-T Olsztyn, 1989.
2. Aminlari M., Mehren M. M.: J. Vet. Med. 35, 315, 1988.
3. Arieff A. J., Leach W., Park B., Lazarowitz V. C.: Am. J. Physiol. 242, F 586, 1982.
4. Baile C. A., Keim A., Della Ferra M. A. i wsp.: Physiol. Behav. 26, 1019, 1981.
5. Brent B. E.: J. Anim. Sci. 43, 930, 1967.
6. Brobst D.: J. Am. vet. med. Ass. 183, 773, 1983.
7. Bueno L., Duranton A., Ruckebusch J.: Life Sci. 32, 855, 1983.
8. Crichlov K. C.: Res. vet. Sci. 45, 364, 1988.
9. Crichlov K. C.: J. vet. Med. 36, 39, 1989.
10. Dejneka J., Rautuszkiewicz S.: Nowości Wet. (1), 5, 1989.
11. Duranton A., Bueno L.: Am. J. vet. Res. 44, 302, 1983.
12. Dzhurov A.: Arch. exp. Vet. Med. 30, 881, 1976.
13. Edwin E. E., Lewis G., Allcroft L.: Vet. Rec. 83, 176, 1968.
14. Fulop M., Horowitz M., Aberman A., Jaffe E. R.: Ann. intern. Med. 79, 180, 1973.
15. Giesecke D., Bartelmus C., Stangassinger M.: Zentbl. Vet. Med. 23A, 393, 1976.
16. Giesecke D., Stangassinger M.: Zentbl. Vet. Med. 26A, 85, 1979.
17. Gingerich D. A., Mudrick P. W.: J. Am. vet. med. Ass. 166, 227, 1975.
18. Groutides C., Michell A. R.: Vet. Rec. 126, 29, 1990.
19. Huber T. L.: J. Anim. Sci. 43, 902, 1976.
20. Huber T. L., Wilson R. C., McGarity S. A.: Am. J. vet. Res. 45, 1209, 1984.
21. Jubb K. V. F., Kennedy P. C.: Pathology of domestic animals. T. 2, Academic Press, New York 1970.
22. Kasari T. R., Naylor J. M.: Can. vet. J. 25, 394, 1984.
23. Mackenzie D. S. S.: J. dairy Sci. 11, 1772, 1967.
24. Morgan K. T., Lawson G. H. K.: Vet. Rec. 95, 361, 1974.
25. Nikolov L., Fam Dag Chong, Popova M., Popov Ch., Ivanov J.: Vet. Sbir., Sof. 36, 30, 1988.
26. Nikov S., Ivanov S. P., Simeonov S. P., Dzhurov A., Mikhailov G.: Vet. Nauki, 18, 46, 1981.
27. Nikov A., Mikhailov G., Ivanov J. T.: Vet. Med. Nauki, Sof. 20, 22, 1983.
28. Parks J. C., Lusby K. S., Brent B. E.: J. Anim. Sci. 33, 295, 1971.
29. Popoff K.: Bull. Soc. vét. prat. Fr. 66, 105, 1982.
30. Rakalska Z., Cąkała St., Borkowski T.: Pol. Arch. wet. 16, 589, 1973.
31. Randhava S. S., Ahuja A. K., Gupta P. P., Rother S. S.: Acta vet., Brno 56, 455, 1987.
32. Randhava S. S., Choudhuri P. C., Misra S. K.: Res. vet. Sci. 29, 118, 1980.
33. Randhava S. S., Gupta P. P., Rov K. S., Ahuja A. K., Rathos S. S.: Buffalo J. 5, 13, 1989.
34. Rautuszkiewicz S., Dejneka J., Samborski Z., Hejtasz Z., Mazur O., Stupnicki R., Wojno W.: Weterynaria Wrocław, 42, 67, 1985.
35. Rautuszkiewicz S., Dejneka J.: Weterynaria Wrocław, 175, 117, 1988.
36. Rautuszkiewicz S., Dejneka J.: Weterynaria Wrocław, 175, 109, 1988.
37. Rumsey T. S., Potman T. A., Bond J., Oltjen R. R.: J. Anim. Sci. 31, 608, 1970.
38. Ryan R. K.: Am. J. vet. Res. 25, 646, 1984.
39. Sodhi S. P. S., Randhava S. N. S., Setia M. S.: Zentbl. VetMed. 28A, 252, 1981.
40. Stacy B. B., Wilson B. W.: J. Physiol. 210, 549, 1979.
41. Tang Y., Boutilliev R. C.: Am. J. Physiol. 255, R395, 1988.
42. Vestweber J. G. E., Leipold R. M.: Am. J. vet. Res. 35, 1537, 1974.
43. Williams J. H., Pickering E. C.: Res. vet. Sci. 28, 347, 1980.
44. Wiśniewski W.: Medycyna Wet. 43, 515, 1987.