

ich wykorzystania w indywidualnej ocenie prawidłowości, bądź zaburzeń w cyklu rujowym.

Przy wykorzystaniu pomiarów endokrynologicznych należy pamiętać o możliwości występowania w poszczególnych fazach cyklu rujowego nietypowych poziomów hormonów (25), co może ujemnie wpływać na trafność diagnozy. Ponadto w różnych stadach stwierdza się odmienne wartości stężenia hormonów oznaczonych w tych samych fazach cyklu (11, 19, 27), co może być związane z warunkami środowiskowymi, rasą i użytkowością zwierząt. Oprócz tego stosuje się zróżnicowaną metodykę badawczą oraz przyjmuje się różne wartości progowe stężenia hormonów. Z tych względów porównawcza ocena wyników oznaczeń endokrynologicznych jest trudna, a formułowane wnioski odnoszą się w zasadzie do konkretnych warunków badawczych.

Piśmiennictwo

1. Antal T., Faluhelyi S., Szabó I., Tekerés A., Jandky T., Tóth I., Faredin I., László F.: *Magy. Allatorv. Lapja* 41, 579, 1986.
2. Arnstadt K. I., Fischer-Arnstadt A. R.: *Tierärztl. Umschau* 40, 391, 1985.
3. Ayalon N.: *J. Reprod. Fert.* 54, 483, 1978.
4. Ayalon N.: *Zuchthygiene* 16, 97, 1981.
5. Barth T.: *Tierhyg.-Inform.* 14, 45, 1982.
6. Barth T., Horsch F.: *Mh. Vet. Med.* 37, 725, 1982.
7. Barth T., Kiefling J., Schöne G., Keiker L., Herzmann H., Herzmann A., Graeser K.: *Mh. Vet. Med.* 41, 367, 1986.
8. Boyd H., Bacsich P., Young A., Cracken J. A.: *Br. vet. J.* 125, 87, 1969.
9. Bulman D. C., Lamming G. E.: *Vet. Rec.* 100, 550, 1977.
10. Bulman D. C., Lamming G. E.: *J. Reprod. Fert.* 54, 447, 1978.
11. Bulman D. C., Lamming G. E.: *Br. vet. J.* 135, 559, 1979.
12. Cseh S., Molnár L., Solti L.: *Magy. Allatorv. Lapja* 42, 355, 1987.
13. Diskin M. G., Sreenam J. M.: *J. Reprod. Fert.* 59, 463, 1980.
14. Dobson H., Fitzpatrick R. J.: *Br. vet. J.* 132, 538, 1976.
15. Erb R. E., Garverick H. A., Randel R. D., Brown B. L., Callahan C. J.: *Theriogenology* 5, 227, 1976.
16. Fischer A. R., Arnstadt K. J.: *Zuchthygiene* 18, 123, 1983.
17. Fischer-Arnstadt A. R., Arnstadt K. J.: *Tierzüchter* 36, 247, 1984.
18. Günzler E., Rattenberger E., Goriach A., Hahn R., Hocke P., Claus A., Karg H.: *Br. vet. J.* 135, 541, 1979.
19. Gwazdauskas F. C., Thatcher W. W., Wilcox C. J.: *J. Dairy Sci.* 56, 873, 1973.
20. Hoffman B.: *Zbl. Vet. Med. Suppl.* 26, 1977.
21. Holtz W., Brackel A. V., Küster J.: *Zbl. Vet. Med. A.* 33, 321, 1986.
22. Ireland J. J., Roche J. F.: *Endocrinology* 112, 150, 1984.
23. Janowski T.: *Medycyna Wet.* 43, 170, 1987.
24. Janowski T., Chmiel J., Kucharski J.: *Medycyna Wet.* 41, 678, 1985.
25. Judek J.: *Medycyna Wet.* 39, 202, 1983.
26. Kesler D. J., Garverick H. A.: *J. Anim. Sci.* 55, 1147, 1982.
27. Kitzig W., Schnetder F., Rodewald S., Blowow G., Kanitz W., Reibock F., Rommel P.: *Mh. Vet. Med.* 41, 477, 1986.
28. Kokot F., Stupnicki R.: *Metody radiologiczne i radiokompetencyjne stosowane w klinice*. PZWL Warszawa 1985.
29. Mc Caughey W. J., Cooper R. J.: *Vet. Rec.* 107, 508, 1980.
30. Randel R. D., Garverick H. A., Surve A. H.: *J. Anim. Sci.* 33, 104, 1971.
31. Rattenberger E., Richter O.: *Terzüchter* 35, 229, 1983.
32. Richter O.: *Tierzüchter* 34, 376, 1982.
33. Roche J. F., Boland M. P., Mc Geady T. A.: *Vet. Rec.* 109, 401, 1981.
34. Schams D., Schallenberger E., Hoffman B., Karg H.: *Acta Endocrinol.* 86, 180, 1977.
35. Schneebeli J., Eggenberger E.: *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 127, 213, 1985.
36. Schneebeli J., Eggenberger E.: *Schweiz Arch. Tierheilk.* 128, 201, 1986.
37. Short R. V.: *Ciba Found. Symp.* 64, Exc. Med. Amsterdam 1979, 1979.
38. Solti L., Molnár L., Huszenicza G., Haraszti J.: *Magy. Allatorv. Lapja* 41, 727, 1986.
39. Spicer L. J., Echternkamp S. E.: *J. Anim. Sci.* 62, 428, 1986.
40. Sreenam J. M., Diskin M. G.: *Vet. Rec.* 28, 517, 1983.
41. Takács T., Balogh A., Ditrói F., Resli I.: *Magy. Allatorv. Lapja* 41, 585, 1986.
42. Thun R., Eggenberger E., Zerobin K.: *Anim. Reprod. Sci.* 9, 341, 1985.
43. Thun R., Eggenberger E., Zerobin K., Summermatter A., Flukiger A., Gaillard C.: *Zuchthygiene* 15, 7, 1980.
44. Watson E. D., Mac Donald B. J.: *Br. vet. J.* 140, 398, 1984.
45. Weigelt B., Weigelt R.: *Tierhyg.-Inform.* 15, 31, 1983.
46. Wolf P., Eulenberger K., Schulz J., Richter A., Tietze H.-J.: *Tierhyg.-Inform.* 15, 18, 1983.
47. Youngquist R. S., Braun W. F.: *J. Am. Vet. Med. Ass.* 189, 411, 1986.

Adres autora: dr Andrzej Max, ul. Hawajska 12 m. 27, 02-776 Warszawa

HIGIENA ŻYWNOŚCI

TOMASZ MOTYL

Kwas orotowy w mleku: pochodzenie, fizjologiczne znaczenie oraz konsekwencje spożycia

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

Kwas orotowy jest metabolitem pośrednim w syntezie nukleotydów pirymidynowych. Znany jest on już od 1904 roku, kiedy to Biscaro i Bellani (2) wyizolowali go z serwatki mleka. W późniejszych badaniach poznano jego rolę jako metabolitu pośredniego w syntezie nukleotydów pirymidynowych. Synteza i metabolizm kwasu orotowego przebiegają przy udziale enzymów zlokalizowanych w cytoplazmie, z wyjątkiem dehydrogenazy kwasu dwuhydroorotowego, która związana jest z zewnętrzną powierzchnią wewnętrznej błony mitochondrialnej. Cytoplazmatyczne enzymy występują w dwóch kompleksach. Jeden, złożony z syntetazy karbamoilofosforanowej II, karbamoilotransferazy asparaginianowej i dwuhydroorotazy, prowadzi do syntezy kwasu dwuhydroorotowego — prekursora kwasu orotowego, drugi natomiast, złożony z fosforybozylotransferazy orotynianowej i dekarboksylazy kwasu orotodylowego katalizuje syntezę kwasu urydylowego z kwasu orotowego.

Synteza kwasu orotowego nie przebiega z jednakową szybkością w różnych tkankach. Największą aktywnością pod

tym względem charakteryzuje się gruczoł mlekowy, śledziona, wątroba, nerki i mózg w życiu płodowym (36). Chen i Larson (5), porównując różne tkanki oraz płyny fizjologiczne laktującej krowy, stwierdzili najwyższe stężenie kwasu orotowego w mleku. Bardzo wysokie stężenie zanotowano także w homogenacie gruczołu mlekowego wypelnionego mlekiem. W samym gruczole mlekowym bez wydzieliny koncentracja kwasu orotowego zbliżona była do obserwowanej w innych tkankach, co wskazuje na dużą zdolność akumulacji tego związku w mleku. We krwi stężenie kwasu orotowego jest szczególnie niskie i stanowi około 0,01 stężenia tego związku w moczu i zaledwie około 0,001 koncentracji kwasu orotowego w mleku (21). Turnover kwasu orotowego w osoczu krwi jest krótki i u owcy w warunkach fizjologicznych wynosi 4,5 min. (22). Podając owcy dożylnie egzogenny kwas orotowy stwierdzono, że 55% podanej dawki wydala się z moczem, natomiast 45% podlega przemianom w tkankach (22). Zastanawiającym jest niezwykle wysokie stężenie kwasu orotowego w mleku, które można tylko porównać ze stężeniem tegoż związku w moczu przy dziedzinicznych niedoborach enzymów metabolizujących kwas

orotowy. Obecnie wiemy tylko, że kwas orotowy wykrywany w mleku syntetyzowany jest w samym gruczole mlekowym i nie jest transportowany w znaczących ilościach z innych tkanek. Stwierdzono, że zaledwie 0,1% kwasu orotowego zawartego w mleku pochodzi z krwi dopływającej do gruczołu mlekowego, natomiast pozostała ilość jest syntetyzowana w tkance gruczołu (1, 10). Robinson (28) uważa, że duże stężenie kwasu orotowego w mleku może wynikać z trzech powodów:

- zwiększonej syntezy kwasu orotowego w gruczole mlekowym (reakcje prowadzące do wytworzenia kwasu orotowego w gruczole mlekowym uważane są za ważne z punktu widzenia detoksykacji amoniaku),
- upośledzonych przemian kwasu orotowego (zjawisko to może się wiązać z niską aktywnością enzymów metabolizujących kwas orotowy, a także z deficytem argininy w tkance gruczołu mlekowego, gdyż arginina jest zużywana intensywnie w syntezie białka mleka jako arginina oraz jako źródło proliny. Udział proliny w kazeinie jest bardzo wysoki i stanowi około 12%, natomiast udział tego aminokwasu w białku mikrobiologicznym przedłożeków nie przekracza 5%),
- ze zwiększonego transportu kwasu orotowego z komórek nabłonka mlekotwórczego do światła pęcherzyków mlekowych. Komórki w przeciwieństwie do wydzieliny zawierają mało tego metabolitu. Istnieje więc prawdopodobieństwo, że tak jak cały szereg innych związków jest on aktywnie wydzielany do mleka.

Wysokie stężenie kwasu orotowego w mleku nie jest jednak cechą wspólną wszystkich gatunków ssaków. Larson i Hegarty (17) stwierdzili niskie stężenie kwasu orotowego w mleku królika, człowieka, świnki morskiej (z wyjątkiem siary), kota, konia, świni, wielbłąda, alpaki. Natomiast przedstawiciele trzech rodzin podrzędu *Ruminantia*, tj. rodziny: *Giraffidae*, *Cervidae* i *Bovidae* wydzielają w mleku bardzo duże ilości kwasu orotowego. Szczególnie wysokie stężenie tego związku zaobserwowano w przypadku okapi, łosia oraz krowy, zarówno o użytkowaniu mlekowym, jak i mięsnym. O połowę niższe wartości stwierdzono w mleku żyrafy, bawoła, kozy i owcy.

Larson i Hegarty (17) porównywali także różne rodzaje mleka krowiego oraz jego przetwory. Kwas orotowy występuje w mleku i jego przetworach jako anion ($pK_a = 2,4$) i jeden ze składników rozpuszczalnych serwatki. Zawartość jego w μ/ml mleka pełnego i odtłuszczonego jest podobna, aczkolwiek w przeliczeniu na g składników stałych, ilość jego jest większa w mleku odtłuszczonego, co jest sprawą oczywistą. Koncentracja kwasu orotowego wzrasta w mleku pełnym zagęszczonym oraz mleku odtłuszczonego sproszkowanym. Koncentracja kwasu orotowego w lodach jest wyższa niż w mleku pełnym, co wynika z większego zagęszczenia stałych składników nietłuszczowych. Różne rodzaje serów wykazują duże zróżnicowanie w zawartości kwasu orotowego. Przeważnie są to niższe wartości wynikające z wypłukiwania kwasu orotowego w procesie technologicznym płukania twarogu oraz — jak to ma miejsce w przypadku serów długo dojrzewających — z nasilenia procesów fermentacyjnych w toku produkcji. Kwas orotowy jest łatwo wykorzystywany przez różne bakterie powszechnie używane w fermentacji produktów nabiałowych. Reasumując — można powiedzieć, że mleko zwierząt przeżuwających zawiera znacznie większe ilości kwasu orotowego, niż mleko nieprzeżuwaczy i człowieka. Ilość kwasu orotowego w mleku i jego produktach jest zależna od ilości rozpuszczalnych składników stałych oraz stopnia fermentacji uzyskiwanego w produkcji. Inne badania wykazały, że obróbka termiczna np. standardowa sterylizacja czy suszenie mleka obniża za-

wartość kwasu orotowego, przy czym zależy to od czasu trwania obróbki termicznej (12).

Zawartość kwasu orotowego w mleku krowim zależy od wielu czynników, przy czym najważniejsze są wahania osobnicze. Kwas orotowy jest chyba tym komponentem mleka, którego zawartość podlega największym wahanom w mleku. Jesse i wsp. (13) badając 250 krów z Illinois, USA, stwierdzili wahania stężenia kwasu orotowego od 19 do 644 $\mu g/ml$ ze średnią 81,1 $\mu g/ml$. Standardowe odchylenie ($\pm 48,6 \mu g/ml$) stanowi 60% średniej. Dla porównania, wahania zawartości tłuszczu w mleku tych krów są mniejsze niż 10%. Zawartość kwasu orotowego w mleku jest także zróżnicowana rasowo. U krów rasy jersey i guernsey stwierdzono niższe stężenie kwasu orotowego w mleku, niż u krów rasy holsztyńskiej, amerykańskiego bydła brunatnego i ayrshire (13). Stężenie kwasu orotowego w mleku zmienia się wraz z liczbą laktacji. Począwszy od 4 laktacji koncentracja kwasu orotowego w mleku krów zmniejsza się. Te same krowy badane w tym samym czasie w 2 kolejnych laktacjach miały średnio niższy poziom kwasu orotowego w późniejszej laktacji (13). Stężenie kwasu orotowego w mleku zależy także od stadium laktacji (13, 21). Najniższe stężenie tego metabolitu obserwuje się w siarze, następnie wzrasta ono aż do 10 tygodnia laktacji, po czym występuje plateau utrzymujące się do 38 tygodnia, po którym następuje stopniowy spadek koncentracji kwasu orotowego w mleku do końca laktacji. Ponieważ wydajność znacznie spada w końcowej fazie laktacji, obserwuje się również spadek całkowitej ilości kwasu orotowego wydzielanego w mleku. Ciekawe, że krowy pierwiastki charakteryzują się bardzo gwałtownym wzrostem stężenia kwasu orotowego w mleku wraz z kolejnymi udojami w porównaniu z wieloródkami.

Wśród krów spotyka się zwierzęta o nienormalnie wysokim stężeniu kwasu orotowego w mleku. Jeżeli przeciętna krowa wydała z mlekiem około 1 g/dzień kwasu orotowego, to wspomniane krowy wydalają około 20 g/dzień tego związku. Daje to produkcję kwasu orotowego w ciągu 305 dni laktacji wynoszącą około 4,3 kg (13). Są to więc prawdziwe fabryki kwasu orotowego. Na fermach stanu Illinois wśród 880 sztuk bydła holsztyńsko-fryzyskiego znaleziono 17 (1,7%) krów z nienormalnie wysoką koncentracją kwasu orotowego w mleku (31, 33). Krowy te charakteryzują się również orotoacydurią. Uważa się, że zjawisko to jest związane z dziedziczną niską aktywnością enzymów metabolizujących kwas orotowy; fosforybozylotransferazy orotymianowej oraz dekarboksylazy orotydylanowej. Są to krowy heterozygotyczne z połową normalnej ilości enzymów metabolizujących kwas orotowy. Homozygoty obumierają już w życiu płodowym. U badanych krów z deficytem enzymów metabolizujących kwas orotowy występuje orotoacyduria, jednakże zależna od laktacji, gdyż po wycieleniu następuje skok w ilości kwasu orotowego wydalanego z moczem (33). 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.

Fizjologiczne znaczenie kwasu orotowego, zawartego w mleku zwierząt przeżuwających, nie jest dostatecznie poznane. Z dość licznych doniesień naukowych wiemy, że związek ten dodawany do mleka czy preparatów mlekozastępczych zwiększa przyrosty cieląt oraz wykorzystanie paszy (3, 4). Stosowanie kwasu orotowego w różnych kombinacjach jako stymulatora wzrostu u młodego bydła opasowego tłumaczone jest oddziaływaniem jego jako substratu do syntezy kwasów nukleinowych w komórkach drobnoustrojów zasiedlających przewód pokarmowy, komórkach rozwijającego się przewodu pokarmowego, a także innych tkanek.

Prowadzone są również badania nad wykorzystaniem kwasu orotowego i jego soli w wielu schorzeniach u ludzi. Kwas orotowy stosuje się np. w hiperbilirubinemii niesprzężonej, tzw. żółtacze fizjologicznej noworodków. W stanie tym zmniejszona jest aktywność UDP glukuronylotransferazy oraz prawdopodobnie synteza substratu dla tego enzymu — kwasu UDP glukuronowego (normalnie bilirubina jest sprzężana z kwasem UDP glukuronowym i w postaci związku sprzężonego, czyli glukuronidu bilirubiny zostaje wydzielona w żółci). Podanie kwasu orotowego ma na celu, przez wzrost syntezy UTP, zwiększenie puli kwasu UDP glukuronowego. Kintzel (15) stosując 300 mg kwasu orotowego/dzień przez 3 dni obniżał poziom bilirubiny w surowicy krwi o 25—30%. Są też doniesienia o korzystnym wpływie kwasu orotowego stosowanego po zawałach mięśnia sercowego. Kwas orotowy w ilości 1,5 g/dzień obniżał śmiertelność wśród pacjentów i ograniczał występowanie zaburzeń rytmu serca (cyt. 19). Kwas orotowy był z powodzeniem stosowany w anemii megaloblastycznej, wywołanej niedoborem witaminy B₁₂ i kwasu foliowego, który prawdopodobnie prowadzi do wystąpienia bloku metabolicznego w syntezie nukleotydów pirymidynowych (23). Stwierdzono, że znakowany ³H kwas orotowy, podawany szczurom dożołądkowo, wchłania się z przewodu pokarmowego i najwyższą jego aktywność stwierdza się w wątrobie, dalej w nerkach, mózgu, krwi, a także oku (6). Doświadczenie to i temu podobne wykazały zdolność przechodzenia kwasu orotowego przez barierę krew — mózg. Kwas orotowy, jako substrat kwasów nukleinowych, działa korzystnie na metabolizm neuronów, usprawniając procesy uczenia i zapamiętywania (34, 38). Stwierdzono również, że działa on terapeutycznie w wielu schorzeniach siatkówki oka (6). Znane są korzystne efekty kwasu orotowego w dnie moczanowej. Przydatność kwasu orotowego w leczeniu hiperurikemii polega na zredukowaniu syntezy związków purynowych poprzez obniżenie puli fosforybozylpirofosforanu — substratu niezbędnego zarówno w syntezie nukleotydów pirymidynowych, jak i purynowych (14). Stwierdza się także podwyższenie klirensu nerkowego kwasu moczowego przez kwas orotowy (11). Sole kwasu orotowego wykorzystywane były także jako stymulatory osteogenezy po złamaniach kości (16).

Podsumowując, można powiedzieć, że korzystne oddziaływanie niewielkich dawek kwasu orotowego w przytoczonych tu przykładach polega przede wszystkim na stymulacji syntezy i turnoveru kwasów nukleinowych, co przyspiesza syntezę białka i regenerację chorych tkanek. Powszechnie znane są takie preparaty jak: Hepavis, Hepabionta, Kavafarm, zawierające kwas orotowy w kombinacji z witaminami i mikroelementami, stosowane w stanach zapalnych wątroby, nerek, zawałach mięśnia sercowego, starczym zaniku pamięci i utrudnionym uczeniu.

Poza pracami wskazującymi na efekt terapeutyczny małych dawek kwasu orotowego, istnieje duża liczba prac uwidaczniających szkodliwość nadmiernego spożycia kwasu orotowego u ludzi i zwierząt. Mleko i jego produkty są właściwie jedynym źródłem kwasu orotowego w diecie człowieka. Spożycie kwasu orotowego może dochodzić do 35 mg dziennie, zakładając spożycie około 0,5 l mleka krowiego. Kwas orotowy w pokarmie niemowląt opartym o mleko krowie stanowi 0,1% składników stałych diety. Biorąc jednak pod uwagę fakt występowania krów o 10-krotnie wyższym stężeniu kwasu orotowego w mleku, udział tego związku może wzrastać do 1% składników stałych diety. Okazuje się, że karmienie szczurów dietą zawierającą już 0,5% kwasu orotowego powoduje stłuszczenie wątroby (9, 37). Zawartość trójglicerydów w wątrobie wzrasta 20—50 razy (35, 39), a cholesterolu 3 razy (39).

Równocześnie obserwuje się spadek osoczowego poziomu trójglicerydów, cholesterolu i fosfolipidów. Badania z zastosowaniem techniki perfuzji wątroby wykazały, że o ile normalna wątroba uwalnia α i β lipoproteiny oraz albuminy, to wątroba szczura karmionego dietą zawierającą kwas orotowy przez 8—11 dni uwalnia albuminy i ograniczoną ilość α -lipoprotein, nie uwalnia natomiast prawie wcale β -lipoprotein (40). Wyraźny wzrost zawartości lipidów w wątrobie szczura obserwuje się między 3 a 7 dniem karmienia dawką z 1% udziałem kwasu orotowego (9). Przed obserwowanymi zmianami w zawartości tłuszczu w wątrobie, bo już w ciągu 3 dni karmienia dietą z kwasem orotowym, obserwuje się spadek stosunku nukleotydów purynowych do pirymidynowych w wątrobie. Jest to spowodowane zarówno wzrostem zawartości nukleotydów pirymidynowych, jak również spadkiem zawartości nukleotydów purynowych w tym narządzie (9). Zwiększona podaż egzogennego kwasu orotowego prowadzi do wzrostu syntezy nukleotydów pirymidynowych, wywołującego deficyt fosforybozylpirofosforanu dla syntezy nukleotydów purynowych. Z badań Robinsona (29) wynika, że wzrost zawartości adeniny w diecie szczurów z 1% udziałem kwasu orotowego zwiększa wydalanie kwasu orotowego z moczem i zapobiega akumulacji tłuszczu w wątrobie. Nie wiemy jednak, czy adenina jako przedstawiciel związków purynowych działa na poziomie wątroby przez obniżenie przemian kwasu orotowego, czy też na poziomie nerki przez wzrost klirensu nerkowego tego związku.

Ciekawe, że istnieje specyfika gatunkowa w reakcji metabolicznej na kwas orotowy. Badacze amerykańscy (9) porównując szczura, mysz, świnkę morską, chomika, świnię i małpę stwierdzili, że jedynie szczur reaguje istotnym wzrostem zawartości tłuszczu w wątrobie na 1% obecność kwasu orotowego w diecie. Porównując już dalej tylko mysz i szczura zaobserwowano, że u myszy ¹⁴C-kwas orotowy podany dożołądkowo znacznie szybciej wchłania się z przewodu pokarmowego, w mniejszym stopniu akumuluje się w wątrobie, w większym natomiast w nerkach i wydalana się z moczem w istotnie większych ilościach, niż u szczura. Wydaje się więc, że różnice międzygatunkowe w reakcji metabolicznej na kwas orotowy wynikają z odmiennej zdolności metabolizowania tego związku w wątrobie oraz jego eliminacji przez nerki.

Bardzo kontrowersyjne są dane dotyczące szkodliwości kwasu orotowego zawartego w mleku, czy też jego przetworach dla spożywających je ludzi. U 29 ochotników otrzymujących raz tygodniowo przez 4 tygodnie 6 g kwasu orotowego stwierdzono wzrost wydalania kwasu orotowego i kwasu moczowego z moczem, przy braku zmian w wydalaniu kreatyniny, mocznika oraz objętości wydalanego moczu (30). Badane osoby wydalaly od 1 do 26% podanego kwasu orotowego w ciągu 24 godzin, przy czym ilość wydalanego kwasu orotowego zwiększała się proporcjonalnie do podanej dawki. Szczyt wydalania kwasu orotowego przypadał na 4,5 h, a kwasu moczowego na 3,5 h, przy czym już po 8 h ilość wydalanych związków wracała do normy. Wzrostowi wydalania kwasu moczowego z moczem towarzyszył spadek poziomu tego związku w osoczu krwi. Obniżał się także istotnie poziom cholesterolu i wzrastał nieznacznie poziom fosforu. Ilość kreatyniny, mocznika, glukozy, białka całkowitego, albumin, całkowitej bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, aminotransferaz alaninowej i asparaginianowej, dehydrogenazy mleczanowej, wapnia, krwinek czerwonych i białych oraz wartość hematokrytu nie zmieniały się istotnie w ciągu 24 h po spożyciu 6 g kwasu orotowego. Wzrost wydalania kwasu moczowego jest prawdopodobnie związany ze wzrostem klirensu ner-

kowego tego metabolitu (30). Zwiększona sekrecja kwasu ortowego w kanalikach nerkowych pociąga za sobą upośledzoną reabsorpcję lub zwiększoną sekrecję kwasu moczowego. Być może jest to kompetycja o wspólny przenośnik lub o energię na terenie komórek kanalików nerkowych. Z innych badań (32) wynika, że codzienne, 4-tygodniowe podawanie 1 g kwasu ortowego 12 osobom, co jest odpowiednikiem spożycia 12 l mleka dziennie, wywołuje zwiększone wydalanie kwasu ortowego i moczowego z moczem oraz obniżenie poziomu kwasu moczowego w osoczu krwi. Nie stwierdzono różnic w poziomie trójglicerydów oraz cholesterolu w osoczu krwi pacjentów między okresem kontrolnym (1 g laktozy) a doświadczalnym (1 g kwasu ortowego). Wystąpił natomiast niewielki spadek poziomu cholesterolu związanego z lipoproteinami o dużej gęstości. Istnieje dotychczas szereg prac wskazujących na kwas ortowy jako jeden z czynników hamujących cholesterologenezę w wątrobie (8, 20). Mechanizm tego zjawiska nie został w pełni wyjaśniony. Uważa się, że kwas ortowy upośledza przemianę octanu w mewalonian.

Brak jest danych odnośnie do oddziaływania kwasu ortowego na syntezę lipoprotein oraz akumulację trójglicerydów w wątrobie człowieka, a więc efektu, jaki obserwuje się u szczura. Dotychczasowe dane wskazują, że ilości kwasu ortowego spożywane przeciętnie przez ludzi nie wywołują zmian w postaci hipolipidemii czy hipocholesterolemii. Należy więc sądzić, że nie wywołują też zaburzeń w syntezie lipidów w wątrobie. Nie można jednak wykluczyć, że spożywanie mleka, czy też jego produktów pochodzących od krów z dziedziczną ortoacydurią lub nadmierne spożycie soli kwasu ortowego zawartych w całego szeregu preparatach oferowanych przez sklepy z tzw. „Health Food” w niektórych krajach, może prowadzić do wystąpienia zaburzeń metabolicznych zbliżonych do wywoływanych doświadczalnie u szczura.

Na uwagę zasługuje również oddziaływanie kwasu ortowego jako czynnika promotorowego w karcinogenezie. Wiadomo, że kwas ortowy w diecie jest promotorem dla chemicznych karcinogenów w wywoływaniu nowotworów wątroby (7, 18, 25, 26), dwunastnicy (24) oraz prawdopodobnie innych narządów u szczura. Kwas ortowy nie jest jednocześnie czynnikiem promotorowym *per se* i aby ujawnił te właściwości musi ulec przemianie do nukleotydów pirymidynowych. Wskazuje na to fakt, że zablokowanie przemian kwasu ortowego do kwasu urydylowego przez podanie adeniny lub allopurinolu (27), a także zmniejszenie puli nukleotydów pirymidynowych w tkankach przez podanie aminocukrów (24) znosi efekt promotorowy kwasu ortowego. Zwiększona podaż kwasu ortowego w diecie prowadzi do wzrostu syntezy nukleotydów pirymidynowych i w następstwie do niezbilansowania między pulą nukleotydów pirymidynowych i purynowych w tkankach (9). Stan niezbilansowanej podaży nukleotydów pirymidynowych i purynowych może prowadzić do zaburzeń procesu replikacji i systemu replacyjnego DNA, syntezy hn RNA i w konsekwencji do zmian w budowie mRNA oraz właściwościach syntetyzowanych białek.

Piśmiennictwo

- Ahmed A. A., Porter G. A., McCarthy R. D.: J. Dairy Sci. 61, 59, 1978.
- Biscaro G., Bellani E.: Chem. Zentbl. 2, 64, 1905.
- Burgstaller von G., Ferstl R., Peschke W.: Bayer Landwirt. Jahrbuch 58, 51, 1981.
- Burgstaller von G., Ferstl R., Peschke W.: Bayer Landwirt. Jahrbuch 58, 469, 1981.
- Chen M. H., Larson B. L.: J. Dairy Sci. 54, 842, 1971.
- Collip P. J.: Current Therap. Res. 41, 135, 1987.
- Columbano A., Ledda G. M., Rao P. M., Rajalakshmi S., Sarma D. S. R.: Cancer Lett. 16, 191, 1982.
- Dull B. J., McCarthy R. D., Kilara A.: Atherosclerosis 49, 231, 1983.
- Durschlag R. P., Robinson J. L.: J. Nutr. 110, 822, 1980.
- Ehle F. P., Robinson J. L., Clark J. H., Baumrucker C. R.: J. Dairy Sci. 64, 2191, 1981.
- Fallon H. J., Frei E., Block J., Seegmiller J. E.: J. clin. Invest. 40, 1903, 1961.
- Gill A., Sanchez-Medina F.: J. Dairy Res. 49, 295, 1982.
- Jesse B. W., Anderson C. R., Robinson J. L.: J. Dairy Sci. 63, 235, 1980.
- Kelley W. N., Beardmore T. D.: Science 1969, 338, 1970.
- Kintzel H. W., Hinkel G. K., Schwarze R.: Acta paediat. scand. 60, 1, 1971.
- Kuzdenbaeva R. S., Salkiev I. S., Itegonov B. A., Rystina S. A.: Farmakol. Toksikol. Moskwa 45, 76, 1982.
- Larson B. L., Hegarty H. M.: J. Dairy Sci. 62, 1641, 1979.
- Laurier C., Tatematsu M., Rao P. M., Rajalakshmi S., Sarma D. S. R.: Cancer Res. 44, 2186, 1984.
- Lukomski P. E.: Circulat. Res. 25, 153, 1969.
- McCarthy R. D., Smith-Stosich S., Kilara A., Ward P. G.: Milchwissenschaft 39, 412, 1984.
- Motył T., Barej W., Leontowicz H.: Arch. Anim. Nutr. Berlin, 36, 551, 1986.
- Motył T., Orzechowski A., Kukuiska W.: J. Vet. Med. A 35, 232, 1988.
- Parry T. E., Blackmore J. A.: Br. J. Haematol. 52, 136, 1982.
- Rao P. M., Lacozi E., Vasudevan S., Dendo A., Rajagopal S., Rajalakshmi S., Sarma D. S. R.: Toxicol. Pathol. 15, 199, 1987.
- Rao P. M., Nagamine Y., Ho R.-K., Poornima M. W., Laurier C., Rajalakshmi S., Sarma D. S. R.: Carcinogenesis 4, 1541, 1983.
- Rao P. M., Nagamine Y., Poornima M. W., Rajalakshmi S., Sarma D. S. R.: Toxicol. Pathol. 12, 173, 1983.
- Rao P. M., Rajalakshmi S., Sarma D. S. R.: Proc. Am. Ass. Cancer Res. 24, 119, 1985.
- Robinson J. L.: J. Dairy Sci. 63, 865, 1980.
- Robinson J. L.: Nutr. Res. 1, 253, 1981.
- Robinson J. L., Dombrowski D. B.: Nutr. Res. 3, 407, 1983.
- Robinson J. L., Dombrowski D. B., Harpestad G. W., Shanks R. D.: J. Dairy Sci. 63, suppl. 1, 192, 1983.
- Robinson J. L., Dombrowski D. B., Tauss L. R., Jones L. R.: Am. J. Clin. Nutr. 41, 605, 1985.
- Robinson J. L., Drabik M. R., Dombrowski D. B., Clark J. H.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80, 291, 1983.
- Rutrich H. L., Weitzel W., Matthies H.: Psychopharmacology 79, 348, 1983.
- Sabesin S. M., Frase S., Ralston J. B.: Lab. Invest. 37, 137, 1977.
- Smith P. C., Knott Ch. F., Temblay G. C.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 55, 1141, 1973.
- Standerfer S. B., Handler P.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 90, 279, 1955.
- Weitzel W., Ott T., Matthies H. K., Matthies H.: Psychopharmacology 83, 380, 1984.
- Windmueller H. G.: J. biol. Chem. 239, 530, 1964.
- Windmueller H. G., Levy R. I.: J. biol. Chem. 242, 2246, 1967.

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.: Szczepienie przeciwko babeszjozie bydła stosując żywe pasożyty kontrolowane środkami farmakologicznymi. (Vaccination against bovine babesiosis with drug-controlled live parasites). Vet. Rec. 125, 369—372, 1989 (14)

Żywe pasożyty (*Babesia divergens*) użyto do szczepienia bydła, które przed szczepieniem otrzymało propionian imidokarbu w dawce 1 lub 2 mg/kg masy ciała. Dawka szczepionki wynosiła 10^9 erytrocytów zawierających pasożyty. Po 35 dniach zarówno zwierzęta z grupy szczepionej jak i nie szczepione zakażono zjadliwym lub niezjadliwym szczepem pasożyta. Szczepienie hamowało rozwój zakażeń u bydła w wieku 12—18 miesięcy. Nawet niezjadliwe szczepu *B. divergens* okazały się immunogenne jeżeli stosowano inidokarb. Lek zabezpieczał w pełni nawet w przypadku rewersji w kierunku zjadliwości.

G.

POWER E. P., O'CONNOR M., DONNELLY W. J. C., DO- LAN C. E.: Choroba Aujeszky u krowy. (Aujeszky's disease in a cow). Vet. Rec. 126, 13—15, 1989 (1)

Choroba Aujeszky, która atakuje głównie świnie może występować też u innych gatunków zwierząt. Nieropne zapalenie mózgu, któremu towarzyszyła obecność śródjądrowych ciałek wtępowych w komórkach neuronów stwierdzono u krowy, która padła po 10 godzinach po wystąpieniu objawów ze strony układu nerwowego. Stosując metody barwienia immunologicznego z użyciem srebra i złota wykazano obecność antygenu wirusa choroby Aujeszky w cytoplazmie komórek nerwowych. Wirus wyizolowano z homogenatów tkanki nerwowej oraz z migdałków. W surowicach tuczniaków przebywających w chlewni usytuowanej w pobliżu obory, w której zachorowała krowa wykazano swoiste przeciwciała dla wirusa choroby Aujeszky w wysokich mianach. U 12 krów w oborze miano dla tego wirusa wynosiło w surowicy 1:2—1:4. Po 10 miesiącach 11 surowic nie reagowało w odczynach serologicznych.

G.