

nawaniu cukrzycy u psów. Związek ten tworzy się w wyniku nieenzymatycznego, nieodwracalnego połączenia hemoglobiny z wewnątrzkrwinkową glukozą. Ponieważ metabolizm erytrocytów jest niezależny od insuliny, więc przedłużająca się hiperglikemia prowadzi do wzrostu poziomu glikozylowanej hemoglobiny we krwi. Metoda oznaczeń glikozylowanej hemoglobiny jest jednak dość kosztowna i dlatego nie wydaje się, aby znalazła na szerszą skalę zastosowanie w medycynie weterynaryjnej.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że cukrzyca jest chorobą metaboliczną, której objawy kliniczne we wczesnym okresie są trudne do rozpoznania. Dlatego w przypadku jakichkolwiek podejrzeń należy zawsze dążyć do przeprowadzenia dokładnych badań laboratoryjnych krwi i moczu. Dopiero one pozwolą na rozpoznanie wczesnych stadiów choroby, gdy organizm jest jeszcze silny, a szybko zastosowane leczenie może przynieść poprawę.

JANUSZ A. MADEJ  
Wrocław

## Fizyczne podstawy procesów wnikania czynników leukemogennych do komórki limfatycznej u bydła (analiza teoretyczna)

Przedstawienie zjawisk biologicznych w oparciu o prawa matematyczno-fizyczne wydaje się odgrywać doniosłą rolę we współczesnej medycynie. Na podstawie odpowiednich wzorów matematycznych można obliczyć różne zmiany zachodzące w komórkach; w tej liczbie zmiany w obrębie błon biologicznych. Można np. określić rozkład stężeń niektórych substancji między środowiskiem zewnątrz- i wewnątrzkomórkowym, co z kolei ułatwia zrozumienie metabolizmu komórek, a także prześledzić transport tych związków poprzez błony biologiczne.

Błony biologiczne ulegają zmianom pod wpływem różnych czynników modyfikujących strukturę i konformację poszczególnych ich składników (6, 8, 27). Zmiany te mogą być wywołane przez czynniki natury fizycznej, chemicznej oraz wirusy. Niektóre z nich doprowadzają do transformacji komórki prawidłowej w nowotworową (5, 8, 10, 33—35).

W niniejszej pracy postanowiono dokonać podstawowej analizy teoretycznej fizycznych procesów wnikania niektórych czynników leukemogennych do komórki limfatycznej u bydła. We wcześniej wykonanych badaniach własnych wykazano bowiem, że transformacja limfocyta prawidłowego w kierunku limfocyta białaczkowego u zwierząt związana jest nie tylko z istotnymi zmianami biochemicznymi (7, 11, 14—18, 20, 21, 31), ale także biofizycznymi zachodzącymi w tej komórce (14, 16). Szczególną rolę w tych zjawiskach odgrywają błony biologiczne (14—21).

### Piśmiennictwo

1. Atkins C. E.: Compend. Cont. Ed. 5, 851, 1983.
2. Campbell K. L., Latimer K. S.: JAVMA 185, 299, 1984.
3. Church D. B.: Diabetes mellitus, w: Current veterinary therapy VIII, red. R. W. Kirk, W. B. Saunders, Philadelphia, Pa. 1983.
4. Eigenmann J. E.: JAAHA 17, 805, 1981.
5. Eigenmann J. E.: Proc. 6th Ann. Kal Kan Symp. s. 51, 1982.
6. Feldman E. C.: Compend. Cont. Ed. 2, 456, 1980.
7. Feldman E. C.: Diseases of the endocrine pancreas, w: Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat, red. S. J. Ettinger, W. B. Saunders, Philadelphia, Pa. 1983.
8. Ganong W. F.: Endocrine function of the pancreas and the regulation of carbohydrate metabolism, w: Review of medical physiology, red. W. F. Ganong, Lange Medical Publications, Los Altos, Calif. 1981.
9. Goriya Y., Ward K.: Amer. J. Physiol. 240 (Endocrinol. Metab. 3), E54, 1981.
10. Kramer J. W., Evermann J. F.: Proc. 6th Ann. Kal Kan Symp. 1982, s. 59.
11. Mahaffey E. A., Cornelius L. M.: JAVMA 180, 635, 1982.
12. Nelson R. W.: VM/SAC 80, 27, 1985.
13. Olefsky J. M., Kolterman D. G., Scarlett J. A.: Am. J. Physiol. 243 (Endocrinol. Metab. 6), E15, 1982.
14. Smith J. E., Ettinger S. J.: Am. J. Vet. Res. 43, 700, 1982.
15. Wood P. A.: Compend. Cont. Ed. 3, 218, 1981.

Adres autora: dr Piotr Ostaszewski, ul. Neseberska 4 m 137, 02-758 Warszawa

Do czynników leukemogennych u bydła obecnie zalicza się (19):  $n_1$  — czynniki genetyczne (predyspozycja genetyczna),  $n_2$  — czynniki chemiczne,  $n_3$  — czynniki fizyczne i  $n_4$  — czynniki biologiczne (głównie leukemowirus — wirus BLV). W związku z istnieniem czterech czynników leukemogennych możliwości działania pojedynczych czynników lub ich wzajemnej rekombinacji w indukowaniu białaczki limfatycznej u bydła wyraża się sumarycznym wzorem:

$$B = \sum_{n_1}^{n_1+2+3+4} \quad n = 15, \text{ gdzie } B = \text{białaczka.}$$

Działanie bodźców i strumieni (czynniki chemiczne  $n_2$  i czynniki fizyczne  $n_3$ )

Do czynników leukemogennych chemicznych ( $n_2$ ) u bydła zalicza się (19): czynniki bezpośrednio, czyli ostateczne, prokancerogeny i kancerogeny. Z kolei do czynników leukemogennych natury fizycznej ( $n_3$ ) należą: promienie jonizujące (X, gamma i neutronowe) naturalnych i sztucznych pierwiastków radioaktywnych, promienie niejonizujące (UV, podczerwone), bodźce termiczne, urazy mechaniczne itp.

Większość procesów zachodzących w komórkach przebiega pod wpływem odpowiednich bodźców (czynników). Do procesów uwarunkowanych działaniem różnych bodźców można

również zaliczyć transformację nowotworową komórek; a tym samym transformację limfocyta prawidłowego w limfocyt białaczkowy u bydła.

Przyjęto, że bodźce wyraża się przy pomocy gradientów (grad). Z fizyko-chemicznego punktu widzenia bodźcami o których mowa są: gradient temperatury, gradient potencjału elektrycznego, gradient potencjału chemicznego, powinowactwo chemiczne i inne (6, 29, 30, 32). Jednocześnie należy zaznaczyć, że bodźce wyrażone przy pomocy gradientów są zawsze wektorami, tj. wielkościami skierowanymi w określonym kierunku w przestrzeni, gdyż gradient *ex definitione* jest wektorem. Wyjątkiem w tym względzie są bodźce natury chemicznej będące wielkością skalarną (9, 12).

Wielkością liczbową gradientu (grad) określonej wielkości skalarnej  $A$  jest stosunek przyrostu tej wielkości do odległości  $\Delta x$ , na której ten przyrost nastąpił. Dla wielkości skończonych zapisuje się to w postaci — grad  $A = \Delta A / \Delta x$ , zaś różniczkowo — grad  $A = -d A / x$  (27, 29).

Jak wspomniano czynniki chemiczne ( $n_2$ ) i czynniki fizyczne ( $n_3$ ) mogą u bydła prowadzić do indukcji białaczki limfatycznej. Biorąc pod uwagę któryś dowolnie wybrany bodziec (czynnik)  $X$ , przedstawiający gradient stężenia w kierunku osi  $x$ , to ma on postać:

$$X = \frac{d c}{d x}$$

gdzie  $ds$  — nieskończenie mała różnica stężeń między dwoma miejscami oddalonymi od siebie w nieskończenie małej odległości  $dx$ .

W przypadku, gdy bodziec  $X$  nie zmienia się w czasie, a więc działa permanentnie (proces stacjonarny), to:

$$X' = \frac{\Delta c}{\Delta x}$$

gdzie  $c$  — dowolna różnica stężeń między dwoma miejscami oddalonymi od siebie o odległość  $x$ .

Na ogół właśnie takie długotrwałe działanie na komórkę limfatyczną jest charakterystyczne dla większości czynników leukemogennych natury chemicznej i fizycznej. Stwierdzono bowiem, że działanie wymienionych czynników trwa z reguły od kilku miesięcy do wielu lat.

Wielkością charakteryzującą dowolny proces fizyczny jest strumień ( $I$ ), tj. ilość wielkości fizycznej przechodzącej w jednostce czasu przez jednostkę powierzchni (np. błonę komórkową limfocyta), przy założeniu, że czynnikiem wywołującym strumień jest bodziec.

Znając wzór matematyczny wiążący strumień  $I$  z bodźcem  $X$  to:  $I = f(X)$ , gdzie  $f$  = symbol funkcji.

Transformacja limfocyta prawidłowego w kierunku limfocyta białaczkowego u bydła związana jest z istotnymi zmianami termodynamicznymi zachodzącymi w tej komórce (19). Rozplem komórek białaczkowych charakteryzu-

je się wzrostem entropii do wartości krytycznej, co pozwala na osiągnięcie nowego ustabilizowanego stanu, nie prowadzącego do śmierci komórki ( $0 < \Delta S \leq \Delta S_{kr}$ ). Stąd też mamy do czynienia z procesem nieodwracalnym, w którym komórki mogą się adaptować przez zmianę swego metabolizmu (19).

Liniowa termodynamika procesów nieodwracalnych mówi, że dla procesów stacjonarnych strumienie są funkcjami liniowymi tj. funkcjami wszystkich bodźców w układzie (29). Równanie liniowej termodynamiki procesów nieodwracalnych (równanie fenomenologiczne), a więc dotyczące także białaczki limfatycznej, może być przedstawione przy pomocy wzoru:

$$I_i = \sum^n L_{ik} X_k$$

gdzie  $n = 1, 2, 3 \dots 15$  (gdyż dla białaczki  $n = 15$ ),  $I_i$  —  $i$ -ty strumień,  $X_k$  —  $k$ -ty bodziec i  $L_{ik}$  — współczynniki fenomenologiczne.

Strumienie i bodźce o tych samych wskaźnikach są nazywane wielkościami sprzężonymi. W związku z tym powyższe równanie wskazuje, że dany strumień jest zależny od bodźca (czynnika) z nim sprzężonego, jak również od bodźca z nim nie sprzężonego (5, 28, 30, 32). Stąd też bodźce natury fizycznej, podobnie jak i chemicznej indukujące białaczkę u bydła, mogą działać zupełnie inaczej gdy oddziałują na limfocyt prawidłowy kolejno jeden po drugim, aniżeli gdy działają równocześnie.

#### Transport poprzez błony limfocyta

Błony komórkowe są strukturami, których właściwością i aktywnością enzymatyczną w dużej mierze decydują o kontroli procesów metabolicznych i wymianie substancji między cytoplazmą a środowiskiem komórki. Procesy związane z transportem poprzez błony biologiczne są stałym i niezbędnym składnikiem sekwencji zjawisk, następujących pomiędzy pierwszym kontaktem komórki limfatycznej z czynnikami stymulującymi a własną reakcją w postaci transformacji blastycznej (3, 10).

Procesy przechodzenia substancji przez błony komórkowe dzieli się na dwie grupy: a) procesy, w których struktura samej błony nie ulega nieodwracalnym zmianom oraz b) procesy endo- i egzocytozy — przebiegające ze znacznym przeobrażeniem błony (13). Pierwszą grupę stanowią: bierny transport beznośnikowy (dyfuzja prosta), bierny transport nośnikowy (dyfuzja ułatwiona) oraz aktywny transport. Druga grupa dotyczy procesów zachodzących dzięki nakładowi energii pochodzącej z hydrolizy ATP i obejmuje ona złożony aktywny transport (29).

W celu lepszego zrozumienia opisanych procesów, zwłaszcza w powiązaniu ze strukturami morfologicznymi komórki, opracowano także

inny podział transportu na: transport homocelularny i transport intracelularny (13). Transport homocelularny dotyczy błony komórkowej i jego działanie związane jest z utrzymaniem stałego, optymalnego składu substancji rozpuszczalnych w cytoplazmie. Pośrednio transport ten przyczynia się do ochrony komórki przed czynnikami patogennymi wnikającymi z zewnątrz. Transport intracelularny obejmuje układy transportowe znajdujące się w błonach organelli komórkowych, tj. w mitochondriach i siateczce śródplazmatycznej. Transport ten zapewnia stały skład środowiska wewnątrzkomórkowego (13, 25).

Rola strumieni w transporcie przez błonę komórkową limfocyta (czynniki chemiczne  $n_2$  i czynniki fizyczne  $n_3$ )

Celem określenia przepuszczalności różnych rodzajów komórek dla rozmaitych substancji oznacza się stałą przepuszczalności, tj. ilość substancji przechodzącej w jednostce czasu przez jednostkę powierzchni komórki, przy różnicy stężeń pomiędzy jej wnętrzem a otoczeniem. Obliczenia przepuszczalności błony opiera się na prawie dyfuzyjnym Ficka, gdzie substancja S dyfunduje przez powierzchnię A z szybkością  $dS/dt$ , zależną od różnicy stężeń tej substancji między obszarami oddalonymi od siebie o określoną odległość:

$$(a) \frac{dS}{dt} = DA \frac{dc}{dx}$$

gdzie: D — współczynnik dyfuzji, S — substancja dyfundująca,  $dc$  — różnica stężeń na odcinku  $dx$ , A — powierzchnia błony. Równanie to w odniesieniu do błony komórkowej przybiera postać (29):

$$(b) \frac{dS}{dt} = \frac{DA(C_z - C_w)}{M}$$

gdzie:  $C_z$  — stężenie substancji S na zewnątrz komórki,  $C_w$  — stężenie substancji wewnątrz komórki, M — grubość błony.

Uszkodzenie komórek przez takie czynniki, jak: różnego rodzaju promieniowanie, zmiany pH, wysoka temperatura, drażnienie elektryczne itp. prowadzi do wzrostu przepuszczalności błony komórkowej. Przenikanie substancji przez taką błonę biologiczną może być mierzone strumieniem tej substancji  $I_1 \rightarrow I_2$  z jednej strony błony (a) na drugą (b):

(a)  $I_1 \rightarrow I_2 = DC_w$  (b)  $I_2 \leftarrow I_1 = DC_z$ , gdzie:  $C_w$  — stężenie substancji po stronie (a),  $C_z$  — stężenie substancji po stronie (b), D — stała oznaczająca stosunek współczynnika dyfuzji. Stąd też różnica strumieni:

$$(c) I_2 \leftarrow I_1 - I_1 \rightarrow I_2 = D(C_z - C_w) = \frac{dS}{dt} = I$$

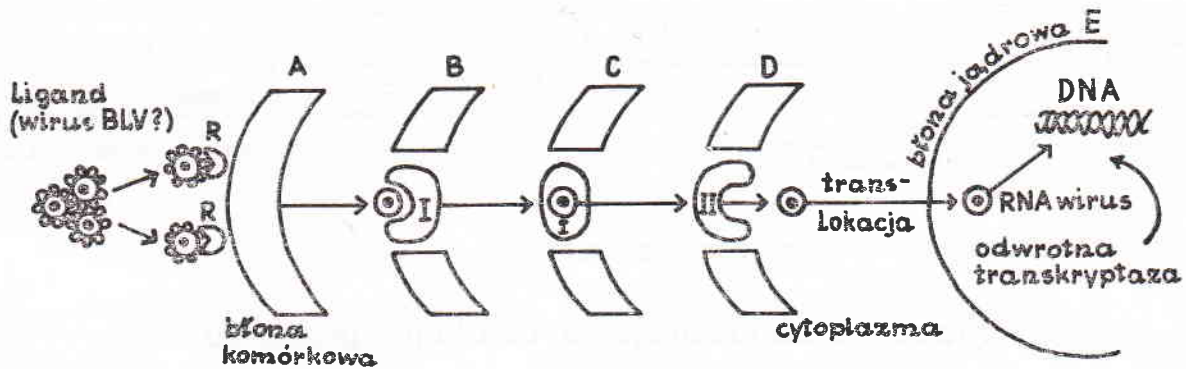
Gdy  $\frac{dS}{dt} = 0$  (d), a strumień jest zgodny z gradientem stężenia, to wyżej opisany transport określa się mianem transportu prostego (4, 8).

Można przyjąć, że u bydła leukemogenne czynniki natury fizycznej ( $n_3$ ), a także niezłożone czynniki chemiczne ( $n_2$ ) mogą wnikać do wnętrza komórki na zasadzie wspomnianego transportu prostego wg opisanego mechanizmu strumieni. W przypadku natomiast złożonych czynników leukemogennych chemicznych transport prosty jest najprawdopodobniej nie wystarczający, tak jak to się dzieje przy wielu innych substancjach, przedostających się do wnętrza komórki i nieodzownych dla jej metabolizmu. Prawdopodobnie zgodnie z powyższą zasadą przedstawia się sprawa z transportem niektórych substancji do wnętrza komórek nowotworowych (3, 8, 10, 26, 32—35). Przykładem może być transport leucyny do komórek raka wąsiekowego Ehrlicha (8), gdzie stwierdzono zdecydowanie szybsze transportowanie izomerycznej formy L tego aminokwasu aniżeli formy D. Po osiągnięciu stanu równowagi dynamicznej stężenie leucyny było ok. 5-krotnie wyższe w obrębie komórki rakowej aniżeli w środowisku zewnętrznym. Odwrotne zjawisko obserwowano w badaniach własnych (17) u myszy — nosicieli przeszczepialnej białaczki limfatycznej L 1210 — gdzie stwierdzono wyraźny spadek ilości proliny, kwasu glutaminowego, izoleucyny w komórkach białaczkowych, wzrost natomiast ww. aminokwasów w surowicy krwi tych zwierząt, w porównaniu z myszami zdrowymi. Zjawisko to świadczy o wyraźnym zaburzeniu równowagi dynamicznej między aminokwasami w relacji — komórka—surowica krwi i spowodowane jest upośledzeniem transportu tych związków do wnętrza komórki białaczkowej.

Udział receptorów błony komórkowej limfocyta w przenikaniu czynników leukemogennych do wnętrza komórki (czynniki biologiczne  $n_4$ )

Niektóre substancje leukemogenne mogą prawdopodobnie zachowywać się jak ligandy, tj. cząsteczki ulegające wiązaniu przez receptory. W tym kontekście można założyć, że wirus BLV jest pewnego rodzaju ligandem.

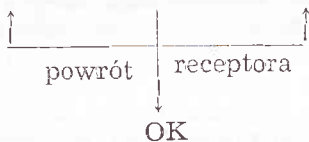
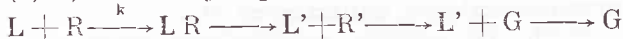
W procesie infekcji komórki limfatycznej przez wirus BLV powstaje sytuacja, w której receptory wirusa natrafiają na odpowiednie miejsca receptorowe błony komórkowej. Staje się to możliwe dzięki istnieniu na powierzchni wirusa struktur, mogących rozpoznawać miejsca receptorowe na błonach komórek gospodarza. Po enzymatycznym rozłożeniu substancji receptorowej na powierzchni limfocyta i odszczepieniu kwasu neuraminowego, wirus wnika do jego wnętrza na zasadzie pino- lub rofeocytozy. Dokładniej teorię zakażenia limfocyta prawidłowego przez wirusa BLV przedstawiono we wcześniejszych badaniach własnych (22).



Ryc. 1. Teoria wnikania liganda (wirusa BLV) do limfocyta prawidłowego u bydła w oparciu o podjednostki czynnościowe

Objaśnienia: R — receptory błony komórkowej limfocyta (głównie glikoproteiny), I — podjednostka regulatorowa, II — podjednostka efektorowa, A — etap wiązania liganda z receptorem (adsorpcja), B — etap wnikania liganda do błony komórki, C — etap „przemieszczania” liganda w obrębie błony, D — etap przechodzenia liganda do cytoplazmy, E — etap translokacji liganda z cytoplazmy do jądra komórkowego.

Reakcję wiązania liganda (wirusa BLV) z receptorem błonowym komórki, podobnie jak i innych ligandów np. hormonalnych, charakteryzuje prawdopodobnie bardzo duża selektywność i czułość, dzięki czemu może ona zachodzić przy ich niskich stężeniach (ilościach) — (1, 2). Można je opisać za pomocą równania:



gdzie: L — stężenie (ilość) liganda BLV, R — stężenie receptora, k — stała szybkości powstawania kompleksu LR, LR — stężenie kompleksu liganda z receptorem, OK — odpowiedź komórki, L' — nowy stan w jakim znalazł się ligand, R' — nowy stan w jakim znalazł się receptor, G — genom komórki prawidłowej, G' — genom nowotworowo transformowany.

Na podstawie przytoczonej reakcji można przyjąć, że już samo połączenie się liganda BLV z receptorem komórkowym wystarczy w zupełności, aby dać pierwszą odpowiedź komórki (OK) na zadziałanie tego czynnika patogenicznego.

Połączenie liganda BLV z receptorem odbywa się prawdopodobnie na zasadzie znanego w enzymologii modelu Fischera — zamek i klucz (27). Wg tej teorii kompleks ligand — receptor może powstawać tylko wtedy, gdy połączona cząsteczka ma swoistą konfigurację i orientację przestrzenną w stosunku do podjednostki regulatorowej (12, 23). Teoria ta tłumaczy dużą selektywność wiązania i jest słuszna tylko dla liganda o prostej budowie. W przypadku liganda złożonego mamy do czynienia z teorią zamka błyskawicznego (12). Kompleks ligand — receptor powstaje natychmiast na zasadzie zmiany konfiguracji obu cząsteczek, powodując ich pełne powiązanie ze sobą, co przypomina formowanie się podwójnej nici z kwasów nukleinowych (24).

Receptory błonowe mają dwie podjednostki czynnościowe, tj. podjednostkę regulatorową —

rozpoznającą i wiążącą odwracalnie ligand i podjednostkę efektorową — odpowiedzialną za pierwszą odpowiedź komórki. W przypadku liganda biologicznego, tj. opisywanego wirusa BLV proces wnikania go do wnętrza komórki limfatycznej poprzez błonę komórkową jest wieloetapowy, co teoretycznie przedstawiono na ryc. 1.

Konkludując należy stwierdzić, że dokładne poznanie zjawisk transportowych do wnętrza komórek uzależnione jest przede wszystkim od coraz to lepszego opisu budowy błon biologicznych i vice versa; precyzyjniejszy opis transportu pomaga w zrozumieniu struktury błon. Niestety, znaczną trudność w poznaniu tych procesów sprawia fakt dużego zróżnicowania budowy i składu chemicznego różnego rodzaju błon biologicznych. Stwierdzenie to ma szczególnie uzasadnienie w odniesieniu do błon komórek nowotworowych.

#### Piśmiennictwo

- Brown C. E.: J. Neurosci. Methods 3, 339, 1981.
- Brown C. E.: J. Theor. Biol. 88, 245, 1981.
- Croce C. M., Koprowski H.: Sci. Am. 238, 117, 1978.
- Davies M.: Functions of biological membranes. Chapman and Hall, London, 1973.
- Fickett A. P.: Sci. Am. 239, 70, 1978.
- Hasel G., Pauly H.: Biophysik 7, 283, 1971.
- Jakielaszek J., Madej J. A., Sobiech K. A.: Pol. Arch. wet. (w druku).
- Kawiak J., Mirecka J., Olszewska M., Warchol J.: Podstawy cytofizjologii, PWN, 1985.
- Klotz J., Shikama K.: Archs Biochem. Biophys. 123, 551, 1968.
- Knox W. E.: Sci. Am. 60, 480, 1972.
- Kotonski B., Madej J. A., Sobiech K. A., Kaszubkiewicz C.: Folia Histochem. Cytobiol. 1, 15, 1986.
- Lehninger A. L.: The molecular basis of biological energy transformations, W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California, 1971.
- Leyko W. (pod redakcją): Biofizyka dla biologów. PWN, 1983.
- Madej J. A.: Badania nad wpływem wybranych czynników egzogennych w patomechanizmie białaczek limfatycznych u myszy. Praca hab. Zeszyty Naukowe, Weterynaria, Wrocław 33, 5, 1982.
- Madej J. A., Bereżecka J., Sobiech K. A., Kaszubkiewicz C., Jopek Z., Klimentowski S.: Arch. Immun. Ther. 33, 429, 1985.
- Madej J. A., Klimentowski S., Różanowska G., Mazurkiewicz M.: Medycyna Wet. 41, 139, 1985.
- Madej J. A., Kaszubkiewicz C.: Medycyna Wet. 42, 30, 1986.
- Madej J. A., Kaszubkiewicz C., Kuryszko J.: Arch. exp. VetMed. 3, 486, 1986.
- Madej J. A.: Medycyna Wet. 42, 259, 1986.
- Madej J. A.: Bull. vet. Inst. Puławy (in press).
- Madej J. A., Kuryszko J.: Arch. exp. VetMed. (im Druck).
- Madej J. A.: Medycyna Wet. (w druku).

23. Mitchell P.: Adv. Enzym. 29, 33, 1968.  
 24. Morowitz H. J.: Entropy for biologists. Academic Press, New York, 1970.  
 25. Morris J. G.: A biologist's physical chemistry. Edward Arnold, London, 1972.  
 26. Nicolson G. L.: Bioscience 28, 441, 1978.  
 27. Pauly H.: Biophysik 10, 7, 1973.  
 28. Prigogine E.: Science 201, 777, 1978.  
 29. Przystański S.: Post. Biol. Kom. 2, 165 1975.  
 30. Singer S. J.: A. Rev. Biochem. 43, 805, 1974.  
 31. Sobiech K. A., Madej J. A., Fiszler Ł., Mazurkiewicz M.: Arch. Immun. Ther. 34, 35, 1986.  
 32. Spring-Milles E., Elias T. J.: Science 183, 947, 1975.  
 33. Warren L., Fuhrer J. P., Buck C. A.: Proc. natn. Acad. Sci. USA 69, 1338, 1972.  
 34. Weibel E. R., Zahler P.: Helv. Med. Acta 6, 353, 1971.  
 35. Yamamoto K., Terayama H.: Cancer Res. 33, 2257, 1973.

Adres autora: doc. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Liskego 4/5, 50-345 Wrocław

ZDZISŁAW GLIŃSKI, JAN JAROSZ, TADEUSZ MERESTA  
 Lublin

## Przeciwdrobnoustrojowe działanie propolisu

Ostatnio w wielu krajach wzrosło zainteresowanie propolisem jako substancją o właściwościach leczniczych. Pojawiła się pewnego rodzaju moda wykorzystywania wyciągów propolisu jako naturalnego środka terapeutycznego w leczeniu chorób mało podatnych na znane preparaty farmakologiczne (60). Wykazano bowiem dużą przydatność preparatów zawierających ekstrakty kitu pszczelego w terapii ropnych zapaleń skóry o etiologii bakteryjnej i grzybiczej (17, 43, 45, 71), czyrączycach (3, 29, 57), egzemach (42), owrzodzeniach troficznych podudzi i odleżynach (29), ropnych zapaleniach kości (53), leczeniu ran zakażonych połączeniach z ubytkami tkanek (28, 48). Propolis stosowano też z powodzeniem w stomatologii (14, 56), ginekologii (63, 64), pneumologii (24), a także w weterynarii — zwłaszcza w leczeniu trudno gojących się ran u psów i kotów (16, 17, 21), zapaleń wymion u krów na tle zakażenia bakteriami i drożdżakami (11).

Wartość preparatów o działaniu przeciwbakteryjnym zależy od ich właściwości bakteriostatycznych i bakteriobójczych. Również ważną rolę odgrywa ich trwałość, zwłaszcza w formach użytkowych, oraz poziom aktywności w płynach ustrojowych. Wyróżnia się dwa podstawowe mechanizmy ingerencji w układy żywej komórki, na których opiera się przeciwbakteryjna aktywność związków naturalnych; oddziaływanie na enzymy oraz oddziaływanie na struktury komórkowe. Obydwa mechanizmy są efektem swobodnego połączenia substancji aktywnej z jej miejscem działania w komórce docelowej. Jednakże w przypadku substancji tak złożonej jak propolis, gdzie o aktywności przeciwdrobnoustrojowej decyduje nie tylko obecność pewnych ściśle określonych związków chemicznych, ale ich wzajemne proporcje i zaangażowanie w różnych reakcjach metabolicznych, trudno jednoznacznie ustalić mechanizm aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Dodatkową trudność w określeniu zależności między składem propolisu a jego aktywnością hamującą lub niszczącą drobnoustroje powoduje brak dokładnej analizy składu substancji warunkujących aktywność. Przy braku wyczerpujących danych o mechanizmie działania propolisu zarówno na poziomie komórkowym, jak i molekularnym, można jedynie do-

mniemywać, że mechanizm działania przeciwdrobnoustrojowego propolisu jest złożony, zaś efekt ostateczny, jakim jest działanie bakteriostatyczne, jest sumą działań cząstkowych poszczególnych składników. Istnieją sugestie, że ekstrakty propolisu wpływają raczej na błonę cytoplazmatyczną lub błonę komórkową komórki bakteryjnej (2, 7), a nie na metabolizm kwasów nukleinowych lub syntezę białka. W przypadku flawonoidów stanowiących jeden z najważniejszych aktywnych komponentów propolisu, mechanizm ich działania polega na zmianie przepuszczalności naturalnych błon organizmów żywych. Tę hipotezę potwierdzają obserwacje Meresty (35) wskazujące na brak zależności między fazą wzrostu bakterii a aktywnością ekstraktu propolisu wyrażoną wartością MIC (minimal inhibitory concentration) i MBC (minimal biocidal concentration). Jak się wydaje, w przypadku hamowania metabolizmu kwasów nukleinowych lub syntezy białka działanie bakteriostatyczne i bakteriobójcze winno zaznaczać się najszybciej w stosunku do młodych komórek, w których te procesy biochemiczne przebiegają najaktywniej.

Racjonalne podstawy apiterapii przy użyciu wyciągów propolisu są możliwe w oparciu o wyjaśnienie składu chemicznego, właściwości biologicznych, a zwłaszcza siły przeciwbakteryjnej, zakresu zmienności związanej z pojawianiem się oporności, toksycznością i działaniem ubocznym, farmakokinetyki preparatów opartych na propolisie, wpływu czynników fizycznych i chemicznych na aktywność ekstraktów, a także wpływu płynów ustrojowych i wydzielin (np. mleko) na kształtowanie się wartości MIC i MBC.

### Substancje warunkujące aktywność przeciwdrobnoustrojową kitu pszczelego

Propolis (kit pszczeli) jest mieszaniną substancji żywicznych i balsamicznych oraz związków biologicznie czynnych z dodatkiem wosku i mechanicznych domieszek, wytwarzaną przez pszczoły. Skład jakościowy i ilościowy propolisu zależy od rodzaju flory w danej okolicy i warunków klimatycznych. Dotychczas najbardziej dokładną charakterystykę chemicznego składu propolisu podali Szaflarska-Stojko