

# PATOLOGIA I TERAPIA

JANUSZ A. MADEJ  
Wrocław

## Patogeneza naturalnych i doświadczalnych białaczek limfatycznych u zwierząt w świetle najnowszych metod badawczych<sup>\*)</sup>

Białaczki są jednym z najważniejszych problemów nurtujących współczesną medycynę. Stanowią one heterogenną, kompleksową grupę schorzeń o charakterze immuno-limfo-retikulo-proliferacyjnym i akumulacyjnym (13), obejmującą różne etapy różnicowania i dojrzewania komórek B, T i granulocytów (21). Białaczki charakteryzują się utratą zdolności do różnicowania i prawidłowego dojrzewania komórek. Określenie etapu, w którym następuje blok w prawidłowym różnicowaniu transformowanych komórek jest jednak trudny do bezspornego udowodnienia, gdyż ciągle nie jest ostatecznie wyjaśniona droga normalnego różnicowania i nie są scharakteryzowane wszystkie czynniki uczestniczące w prawidłowym dojrzewaniu komórek szeregu hematopoetycznego (21).

Białaczka limfatyczna u ludzi określana jest także jako złośliwy monoklonalny proces proliferacyjny limfocytów B, które są pochodzenia szpikowego i nie zetknęły się jeszcze z antygenem, a więc są pozbawione zdolności wydzielania immunoglobulin (10, 13). Istnieją także sugestie, że jest to choroba wielopotencjalnej limfoidalnej komórki pnia (42), względnie proliferacja i postępująca akumulacja morfologicznie dojrzałych, lecz niekompetentnych immunologicznie limfocytów (53).

Większość współczesnych poglądów na etiopatogenezę białaczki uznaje to schorzenie za efekt interakcji w ustroju trzech czynników, tj. predyspozycji genetycznej, wirusów oraz promotora lub grupy promotorów natury fizycznej, chemicznej i biologicznej (1, 26, 37).

### Metale ciężkie

Wśród substancji chemicznych o właściwościach leukemogennych szczególną rolę odgrywają metale ciężkie oraz ich nieorganiczne związki (8, 16, 29). Wzrastające stężenie poziomu metali ciężkich w biosferze stwarza zagrożenie dla zdrowia całej populacji. Długotrwałe narażenie na związki metali ciężkich, wynikające ze stałego przebywania w zanieczyszczonym środowisku, może być przyczyną subklinicznych zmian w organizmie, często nieodwracalnych, ujawniających się dopiero po wielu latach, np. białaczki. Dlatego też białaczki zalicza się do chorób środowisko-

wych, wywoływanych destrukcyjną działalnością człowieka i określanych umownym terminem MMD — man made disease (4).

Mechanizm kancero- i leukemogennego działania metali ciężkich, mimo wielu badań, nie został w pełni wyjaśniony. Ostatnio stwierdzono (38, 52), że metale ciężkie, uszkadzając jądro komórkowe i wiążąc się z białkami chromatyny jądrowej, oddziałują hamująco na ekspresję genomu komórki. Sądzi się (38), że zmiana ekspresji genomu wywołana jego uszkodzeniem, nie podlega reparacji przez układ naprawczy, zwłaszcza w tych komórkach, w których okresy syntezy DNA występują bardzo szybko po sobie i błąd jest przekazywany nowo syntetyzowanemu łańcuchowi, „utrwalając” onkogenne działanie. W ten sposób tłumaczy się, dlaczego jedynie te komórki, w których DNA ulega podwojeniu krótko po zetknięciu się z bodźcem onkogennym, mają szansę transformacji, np. pod wpływem kationów  $Be^{2+}$  dochodzi w komórce do powstania błędów w enzymatycznej syntezie DNA, dokonywanej przez polimerazę DNA (45). Błędy te polegają na zastępowaniu pojedynczych heterocyklicznych zasad pirymidynowych i purynowych innymi zasadami w komplementarnej nici DNA. Błąd w polimeryzacji nici DNA, może wywołać mutację, a co za tym idzie prowadzić do nowotworzenia. Niestety, mimo znacznych osiągnięć w badaniach nad udziałem metali ciężkich w onkogenezie, sprawa ta pozostaje nadal otwartą.

Oznaczanie zawartości pierwiastków w tkankach białczkowo zmienionych u zwierząt wykonywano przy pomocy metody polarograficznej (25) i absorpcji atomowej (19). Niedoskonałość obu tych metod polega na niemożności oznaczeń poziomu pierwiastków w jednej komórce przy jednoczesnej ocenie histostruktury narządu. Uniwersalną metodą pod tym względem jest mikroanaliza rentgenowska. W metodzie tej wykorzystuje się zjawisko wzbudzenia promieniowania rentgenowskiego w toku bombardowania próbki wiązką elektronów (6).

Badania (28, 30) nad białczką wirusopodobną, jak i indukowaną metalami ciężkimi (octanem Pb i octanem Cd) wykazały, że u zwierząt białczkowych dochodzi do wzrostu poziomu Pb, Cd, Zn, Cu i Ca, spadku zaś Mg w komórkach limfoidalnych, w porównaniu z

<sup>\*)</sup> Referat wygłoszony na Posiedzeniu Komitetu Nauk Weterynaryjnych PAN w Warszawie w dniu 14 XII 1983 r.

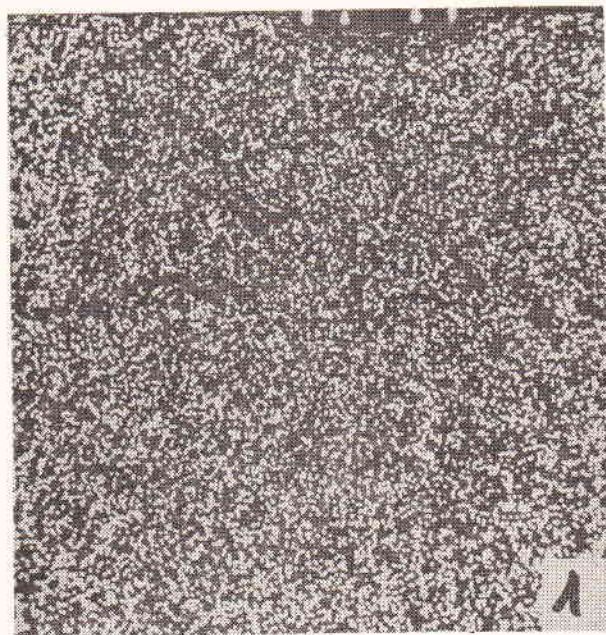
limfocytami zwierząt zdrowych. Na zdjęciach fotograficznych (ryc. 1) oznaczone pierwiastki przybierały postać mgławicy białych punktów na czarnym tle. Nakładając punkty świecenia pierwiastków na histostrukturę tkanki uzyskano możliwość topograficznego rozmieszczenia w/w pierwiastków w układzie komórka-przestrzeń międzykomórkowa. Pierwiastki te zlokalizowane były wyłącznie w obrębie cytoplazmy komórki, na co wskazuje przebieg linii krzywej, wykazującej znaczne odchylenia od linii prostej (ryc. 2).

Obserwowany wzrost poziomu  $Zn^{2+}$ , mimo konkurencyjnego działania  $Cd^{2+}$  wskazuje, że w tkankach białaczkowych zanika naturalny antagonizm między tymi metalami. Podobne zjawisko następuje między  $Cd^{2+}$  a  $Cu^{2+}$ , czym należy tłumaczyć jej wzrost w tkankach białaczkowych. Miedź należy do silnych inhibitorów procesów rozrostowych, ale w nadmiarze niszczy naturalne antyoksydanty, np. witaminę E i C — związki chroniące komórki przed działaniem wolnych rodników.

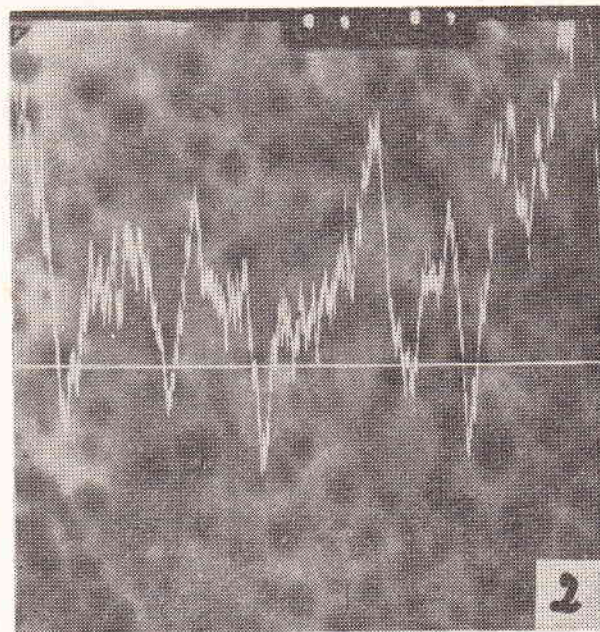
Obserwowano także wzrost ilości  $Pb^{4+}$ , co prowadzi do spadku poziomu  $Mg^{2+}$ , niedobór którego usposabia do występowania białaczki u ludzi i zwierząt (4). Jony  $Mg^{2+}$  aktywują bowiem enzymy z grupy RNA-zy i properdyny, które mają działanie ochraniające komórkę przed działaniem leukemowirusa. Ponadto jony  $Mg^{2+}$  katalizują cyklazę adenylową, enzym biorący udział w powstawaniu cAMP z ATP. cAMP wzmacnia przeciwwirusowe działanie interferonu oraz przekształca *in vitro* komórki transformowane w prawidłowe fibroblasty. Po usunięciu z podłoża cAMP następuje ponowne przekształcenie nowotworu (4).

Przy braku  $Mg^{2+}$  — stabilizatora DNA i całego materiału genetycznego zwiększa się liczba mutacji, odpowiedzialnych za mechanizm nowotworzenia (2) oraz wzrasta toksyczność  $Zn^{2+}$  dla komórki (3). Hipomagnezemia może także warunkować onkogenne działanie niektórych związków, np. kwasu acetylosalicylowego, pozbawionych tych właściwości w warunkach naturalnych (39). Zjawisku hipomagnezemu u zwierząt białaczkowych towarzyszy wzrost ilości jonów  $Ca^{2+}$ , regulujących aktywność m.in. cyklazy adenylowej i biorących udział w fuzji błon komórkowych, która odgrywa istotną rolę w penetracji wirusów do komórki gospodarza (7).

Stwierdzono także (30), że niskie dawki octanów: Pb (25 mg/kg) i Cd (6,2 mg/kg paszy) podawane *per os* myszom wysokobiałaczkowym (AKR i BALB/Mo) przez okres 16 tyg. przyspieszają, wyższe zaś dawki (50 mg Pb i 12,5 mg Cd) hamują leukemogenezę. Niskie dawki w/w metali nie wywołują z kolei u myszy niskobiałaczkowych (BALB/c i DBA/2) zmian nowotworowych, wyższe zaś dawki prowadzą do pojawienia się białaczki. Hamowanie leuke-



Ryc. 1. Węzeł chłonny myszy białaczkowej. Punkty świecenia ołowiu w postaci mgławicy białych punktów na czarnym tle. MAR, X-RAY, pow. 2000 X



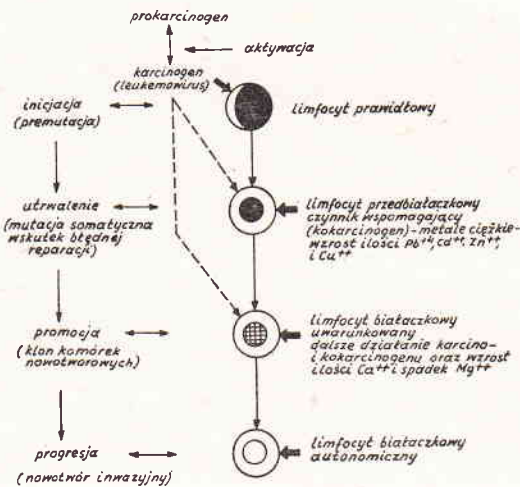
Ryc. 2. Węzeł chłonny myszy białaczkowej. Linia krzywa przedstawiająca rozmieszczenie i koncentrację kadmu wzdłuż linii prostej. MAR, COMPO + PI, pow. 2000 X

mogenazy u myszy przez metale ciężkie polega prawdopodobnie na blokadzie układów enzymatycznych komórek RES, co zapobiega ich nowotworowej proliferacji; przyspieszenie natomiast rozwoju białaczki, najprawdopodobniej związane jest ze zwiększeniem się ilości komórek zmutowanych.

Mechanizm kumulacji metali ciężkich w tkankach białaczkowo zmienionych nie jest znany. Kumulacja tych metali ma prawdopodobnie charakter wtórny w stosunku do za-

każenia leukemowirusem (25, 30). Zmienione przez wirus właściwości fizyko-chemiczne komórek sprzyjają prawdopodobnie przenikaniu do nich metali ciężkich, co przy jednocześnie występującej hipomagnezacji i hiperkalcemii — naruszających integralność błon biologicznych komórki oraz wzrostu reakcji wolnorodnikowych — dopiero wówczas może prowadzić do właściwej transformacji limfocytów w kierunku limfocytów białaczkowych. Uważa się bowiem, że onkogenne metale ciężkie są nie tylko czynnikami promocyjnymi, ale także stymulatorami transformacji nowotworowej *in vitro*. Np. komórki zarodków szczura utrzymywane w hodowli i zainfekowane wirusem Kilchema po dodaniu soli kadmu zwiększają ok. pięciokrotnie ilość aberracji chromosomalnych w stosunku do hodowli kontrolnej, zakażonej tylko wirusem (16).

Wirus białaczki, jako czynnik zapoczątkowujący proces nowotworzenia, sprzyja prawdopodobnie zwiększonemu przenikaniu do komórek metali ciężkich, które z kolei jako kokarcinogeny ułatwiają transformację limfocytów w kierunku limfocytów białaczkowych. Taki przypuszczalny schemat etapowej sekwencji procesów przedklinicznej fazy rozwoju białaczki limfatycznej u zwierząt przedstawiono na ryc. 3.



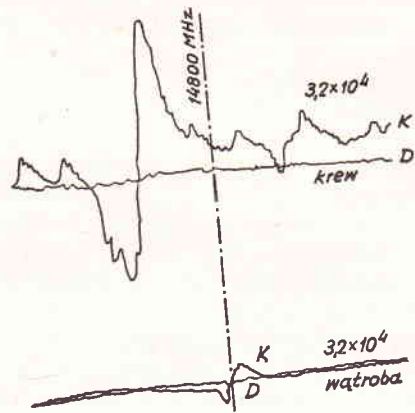
Ryc. 3. Schemat sekwencji procesów przedklinicznej fazy rozwoju białaczki

**Wolne rodniki (WR)**

Wolnym rodnikiem jest molekula, która na swej zewnętrznej lub molekularnej orbicie posiada niesparowany elektron (48). Wykrywanie WR polega na umieszczeniu próbki zawierającej rodniki w polu magnetycznym i przepuszczeniu przez nią fali elektromagnetycznej o odpowiedniej częstotliwości. Metoda wykorzystująca opisany efekt nosi nazwę elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR) lub elektronowego rezonansu spinowego (ESR).

Prawdopodobny udział WR w etiopatogenezie nowotworzenia budzi zainteresowanie (15, 18, 22, 43, 48—51). W procesie nowotworzenia dochodzi do naruszenia procesów utleniania i równowagi inhibitor-antyoksydant, tzn. jest zakłócona równowaga między produkcją a zużyciem inhibitorów oraz wolnorodnikowych reakcji, zachodzących w procesie utleniania (50). Obecnie dominuje pogląd, że koncentracja WR, a także produktów wolnorodnikowego utleniania (nadtlenki, epoksydy, ketony, aldehydy) zwiększa się w tkankach w początkowej fazie nowotworzenia, by po osiągnięciu charakterystycznego dla poszczególnego nowotworu maksimum, obniżyć się (22, 43).

Zachowanie się WR w białaczkach limfatycznych wirusopochodnych, jak i indukowanych solami metali ciężkich (octanami Pb i Cd) u myszy nie było znane w piśmiennictwie. Późniejsze badania (30) z użyciem metody EPR wykazały u tych zwierząt wyraźny wzrost ilości WR w narządach oraz we krwi. Czynnik rozszczepienia spektroskopowego, tzw. g-factor, obliczany dla najsilniejszego sygnału, był specyficzny dla sygnałów EPR wolnych rodników powstających w białaczkach naturalnych i doświadczalnych (ryc. 4). Przyjęto, że w procesach, w których wartość  $g=1,910-1,911$  jest ona w miarę specyficzna dla WR etiologicznie związanych z nowotworzeniem. Niezależnie zatem od etiologii nowotworzenia (wirus, metale ciężkie) proces ten łączy się z wyraźnym wzrostem reakcji wyzwalających wolne rodniki.



Ryc. 4. Wykres reakcji WR zapisanych metodą EPR

Objaśnienia: B=0,3467 T, wzm.  $3,2 \times 10^4$ , mod.  $1,2 T \times 10^{-1}$ , I det.=0,1 mA/7 db, K — grupa kontrolna, D — grupa doświadczalna.

Do badań nad procesami wolnorodnikowymi, obok metody EPR, coraz częściej używa się metody chemiluminescencyjnej (ChL). ChL pojawia się wówczas, gdy jeden z produktów reakcji, np. tlen singletowy, jest w stanie elektronowo wzbudzonym i powraca do stanu podstawowego emitując światło (14, 46). Powstanie tlenu singletowego ma miejsce w sze-

regu procesach, np. rozpadzie tlenków nienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) czy utlenianiu polifenoli (23).

Metodą ChL wykazano, że intensywność ultrasłabego promieniowania w tkankach nowotworowych jest trzykrotnie niższa od notowanej w tkankach zdrowych (12). Stwierdzono także (31), że przy użyciu tej metody przeszczepialnej białaczce limfatycznej P 388 u myszy towarzyszy występowanie WR zarówno w narządach, jak i surowicy krwi. Wykazano istnienie czasowej korelacji między ilością WR a stopniem zaawansowania kolonizacji narządów przez komórki białaczkowe. Korelacja ta jest zjawiskiem krótkotrwałym i ma miejsce tylko w pierwszych dniach kolonizacji narządów przez komórki nowotworowe. Okres synchronizacji obu procesów trwa w narządach 4–5 dni, po którym to czasie zawartość WR szybko spada, mimo dalszego namnażania się komórek białaczkowych.

Badania wykonane metodami EPR i ChL pozwalają na bardzo wczesne wykrywanie zaburzeń reakcji wolnorodnikowych przebiegających w komórce, tym samym znacznie wyprzedzając badania morfologiczne komórki nowotworowej.

### Witamina E (alfa-tokoferol)

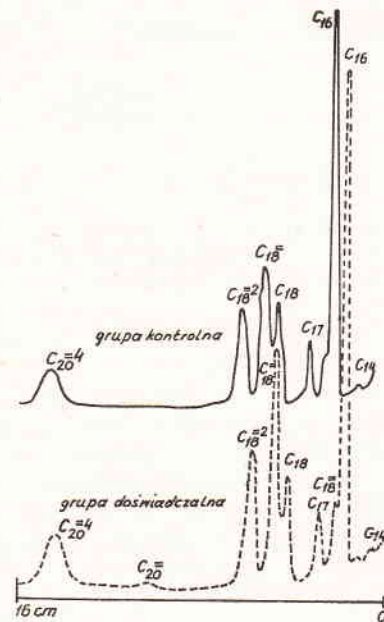
Procesowi indukcji nowotworowej mają przeciwdziałać niektóre syntetyczne i naturalne antyoksydanty (4, 5, 9, 24, 44, 47), określone mianem akceptorów, czyli zmiataczy (scavengers) wolnych rodników. Do silnych antyoksydantów należą przede wszystkim witaminy E i C oraz niektóre metale, jak np. Se, Zn i Mg (4).

Witamina E uważana jest przez wielu autorów (9, 24, 41, 44, 47) za biologiczny antyutleniacz, zapobiegający utlenianiu lipidów i nienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA), chroniąc tym samym przed uszkodzeniem błony biologiczne komórki. Inni autorzy (11, 20) uważają, że nie spełnia ona tej roli.

W stanie fizjologicznym organizmu ma miejsce nieprzerwany proces wolnorodnikowego utleniania. Proces utleniania lipidów w systemie biologicznym związany jest z utratą podstawowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz tworzeniem się toksycznych wodorotlenków i innych produktów (17). Utrata PUFA może prowadzić do zaburzeń w funkcjonowaniu błon biologicznych i wpływać na ich przepuszczalność (15).

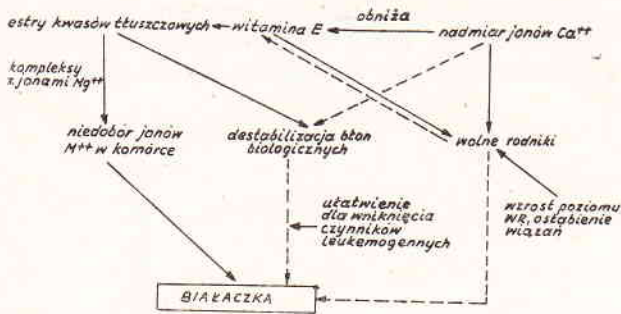
Obecnie przyjmuje się, że uszkodzenie błon biologicznych komórki leży u podstaw cancro- i leukemogenezy. Dużą rolę w destabilizacji błon limfocyta białaczkowego, bez względu na genetykę choroby (wirus, metale ciężkie), odgrywa spadek poziomu witaminy E (alfa-tokoferolu) — związku ochraniającego lipidy i PUFA przed nadmiernym utlenianiem

(27), peroksysony na osi katalaza —  $H_2O_2$  — substrat (34), estry kwasów tłuszczowych (29, 30) oraz polarne i obojętne lipidy (35).



Ryc. 5. Chromatogram poziomu estrów kwasów tłuszczowych w wątrobie myszy grupy kontrolnej i doświadczalnej

Rolę destabilizatorów błon biologicznych, poprzez działanie detergentowe, mogą wywierać kwasy tłuszczowe (40). U myszy białaczkowych nie otrzymujących witaminy E, w porównaniu z grupą, której podawano alfa-tokoferol per os (30), stwierdzono przy pomocy chromatografii gazowej spadek ilości kwasu arachidonowego ( $C_{20}=4$ ) i stearynowego ( $C_{18}$ ), wzrost zaś ilości kwasu eikozenowego ( $C_{20}=$ ), linolenowego ( $C_{18}=3$ ), linolowego ( $C_{18}=2$ ) i olejowego ( $C_{18}=$ ) — ryc. 5. Ogólna ilość PUFA u zwierząt białaczkowych, u których notowano silną hipowitaminozę E, była niższa niż w grupie kontrolnej. Brak witaminy E uniemożliwił zatem ochronę PUFA i lipidów komórkowych przed utlenianiem, w konsekwencji czego dochodziło do wzmożenia siły reakcji WR. Reakcje WR powodują wzrost procesów utleniania lipidów lub działając bezpośrednio, destabilizują błony biologiczne z następującą czynnościową dysfunkcją i zmianami morfologicznymi komórki. Zjawisku temu towarzyszy wzrost aktywności adenylozotrójfosfatazy  $Na^+$  i  $K^+$ -zależnej, odpowiedzialnej za aktywny transport przez błony biologiczne (30), tworzenie się kompleksów kwasów tłuszczowych z jonami  $Mg^{2+}$ , co pogłębia jego niedobór w komórce (39), oraz wzrost poziomu jonów  $Ca^{2+}$  (30) — pierwiastka biorącego udział w destabilizacji błon. Dokonane obserwacje upoważniają do przedstawienia schematu (ryc. 6), wg którego zwiększona przepuszczalność błon biologicznych może być wyraź-



Ryc. 6. Schemat rozwoju procesu białaczkowego u myszy przy destabilizacji błon biologicznych

Objaśnienia: — droga udowodniona, --- droga prawdopodobna.

nym ułatwieniem dla wniknięcia do komórki czynników leukemogennych.

Destabilizacji błon limfocyta białaczkowego towarzyszą także wyraźne zmiany jakościowe w zakresie lipidów. Stwierdzono, że u myszy nosicieli przeszczepialnej białaczki limfatycznej P 388, w izolowanych błonach biologicznych rośnie ilość cholesterolu i sfingomieliny, spada natomiast ilość lecetyny i fosfoetanolaminy (35). Szczególnie interesujący jest wzrost ilości cholesterolu, co sugeruje, że w wyniku transformacji nowotworowej dochodzi do spadku aktywności reduktazy beta-hydroksy-beta-metyloglutarylo-CoA — kluczowego enzymu regulującego szybkość biosyntezy cholesterolu.

### Immunologia i cytoenzymologia

Oznaczanie markerów komórek limfatycznych jest pomocne w immunodiagnostyce i klasyfikacji immunologicznej białaczek na białaczki T, B i bezrecepturowe. Należy także podkreślić, że każdy marker czy antygen obecny w nietypowym stężeniu na komórce nowotworowej *per se* może służyć jako ewentualny cel kontrolowanego ataku immunologicznego, zwłaszcza, że immunoterapia białaczek opiera się na tego typu badaniach, tzn. wykazujących różnice pomiędzy prawidłową komórką i ulegającą transformacji nowotworowej (21).

Stwierdzono, że białaczka limfatyczna (wirusopochodna) typu Grossa i Moloney'a u myszy wykazuje cechy białaczki T receptorowej. Test rozetkowy EAC (erythrocyte-antibody-complement) ujawnił dynamikę obniżania się w czasie ilości limfocytów B w trakcie rozwoju procesu białaczkowego, na korzyść limfocytów T zwłaszcza w grupie nie otrzymujących alfa-tokoferolu (30). Oznaczanie z kolei powierzchniowego izoantygeny Thy 1.1., charakterystycznego dla limfocytów T u myszy, ujawniło wzrost ilości komórek tej subpopulacji w miarę rozwoju białaczki, szczególnie u zwierząt nie otrzymujących witaminy E. Białaczka limfatyczna u myszy jest zatem chorobą rozrostową limfocytów T, a istotną spacją immunologiczną może być de-

fekt różnicowania się tych komórek. W początkowej fazie doświadczenia zjawisku temu towarzyszyła hipergammaglobulinemia, co świadczy, że decydującą rolę we wstępnych okresach leukemogenezy u myszy odgrywa odporność humoralna. Identyczne wyniki uzyskano u myszy z przeszczepianą białaczką limfatyczną P 388 (36). Nowotwory przeszczepiane można bowiem traktować jako inwazyjne przeszczepy tkankowe, gdzie oprócz odporności komórkowej dużą rolę odgrywa także odporność humoralna. Wykazano bowiem, że przeciwciała w tej odpowiedzi wykazują zdolność interferencji z odpornością komórkową, odpowiedzialną za powstanie odporności transplantacyjnej w stosunku do nowotworu (21).

Badania różnicujące metabolizm komórki nowotworowej od prawidłowej mogą przyczynić się do poznania złożonego mechanizmu procesu nowotworowego. Wiele prac dotyczy badań nad enzymami, ale dotychczasowe osiągnięcia nie doprowadziły do wykrycia zmian enzymatycznych, które byłyby swoiste tylko dla tkanki nowotworowej. Istniejące różnice mają głównie charakter ilościowy, a nie jakościowy.

U myszy białaczkowych, bez względu na genozę choroby (wirus, metale ciężkie), stwierdzono wzrost aktywności enzymów biorących udział w fosforylacji tlenowej (dehydrogenaza bursztynianowa i adenozynotrójfosfataza mitochondrialna) i glikolizie beztlenowej (dehydrogenaza mleczanowa). Zmianom tym towarzyszyły zaburzenia w przemianie kwasów tłuszczowych. Obserwowano także (30, 32) spadek aktywności enzymów lizosomalnych, tj. fosfatazy kwaśnej, beta-glukuronidazy, lizozymu i esterazy niespecyficznej alfa, co świadczy o obniżeniu się możliwości obronnych komórek RES, a w przypadku lizozymu dodatkowo o osłabieniu nieswoistej odporności immunologicznej. Morfologicznym wykładnikiem osłabienia odczynu immunologicznego ustroju była blastyczna transformacja plazmocytoidalna grudek chłonnych i zahamowanie odczynu fagocytarnego. Zjawisku temu towarzyszyła (33) silna progresyjna granulopenia oraz wyraźna hipomagnezemia w tych komórkach. Zjawiska te świadczą o nasilającej się inercji w reakcji cytotoksycznej neutrofilów krwi w stosunku do komórek białaczkowych w miarę procesu nowotworowego. Stan ten jest dodatkowo skomplikowany niską aktywnością lizozymu w surowicy krwi.

Transformacja limfocyta prawidłowego w kierunku limfocyta białaczkowego wiąże się z istotnymi różnicami w zawartości jakościowej i ilościowej niektórych badanych związków w obrębie błon biologicznych, ale potrzeba dalszych badań, aby wyjaśnić, czy różnice te są bezpośrednim, czy też tylko wtórnym wynikiem zmian nowotworowych.

## Piśmiennictwo

1. Acoros J. C.: *Int. Laboratory* 105, 2, 1978.
2. Aikawa J. K.: *Lab. clin. Med.* 70, 883, 1967.
3. Aibanary C.: *Am. J. Med.* 52, 361, 1972.
4. Aleksunowicz J.: *Materiały Krajowej Konferencji Naukowej*, Wrocław, 121, 1980.
5. Allison E.: *Proc. Roy. Soc. Med.* 63, 1077, 1970.
6. Anderson C. A.: *Methods of biochemical analysis*. New York 15, 147, 1967.
7. Ban dai Duy.: *Acta histochem.* 65, 160, 1979.
8. Berg G. W., Burbank F.: *An. N.Y. Acad. Sci.* 249, 1966, 1972.
9. Black L. K.: *Cancer Res.* 33, 364, 1973.
10. Brouette J. C., Seligman M.: *Clin. haemat.* 6, 169, 1977.
11. Bunyan J., Diplock A. T., Green J.: *Br. J. Nutr.* 31, 217, 1967.
12. Burtakova E. B.: *Biofizika* 11, 54, 1966.
13. Damashek W.: *Blood* 29, 566, 1967.
14. De Luca M.: *Adv. Enzymol.* 44, 37, 1976.
15. Demopoulos H. B.: *Fed. Rec.* 32, 1959, 1973.
16. Farbiszewski R., Gabryel H.: *Bromat. Chem. Toksykol.* 14, 189, 1981.
17. Fong K., McCay P. B., Poyer I. L., Keele B. B., Misra H. J.: *Biol. Chem.* 248, 7792, 1973.
18. Georgieff K. K.: *Science* 173, 537, 1971.
19. Gibasiewicz W., Gibasiewicz K.: *Medycyna Wet.* 35, 522, 1978.
20. Green J., Diplock A. T., Bunyan J., Muthy J. R., McHale D.: *Br. J. Nutr.* 21, 489, 1967.
21. Harlozińska A., Noworolska A., Richter R., Becker M.: *Arch. Immun. Ther.* 28, 127, 1980.
22. Harman D.: *Red. Res.* 16, 753, 1962.
23. Hastings J. W.: *Photochem. Photobiol.* 27, 397, 1978.
24. Harr I. R.: *Clin. Toxicol.* 5, 187, 1972.
25. Jopek Z., Kaszubkiewicz C., Madej J. A.: *Arch. exp. Vet. Med.* 34, 221, 1980.
26. Kaszubkiewicz C., Madej J. A., Nowosad R., Kubok-Gottlieb L.: *Arch. exp. Vet. Med.* 36, 889, 1982.
27. Kaszubkiewicz C., Madej J. A., Trębusiewicz B.: *Medycyna Wet.* 37, 151, 1981.
28. Madej J. A., Kaszubkiewicz C., Świątkiewicz B.: *Medycyna Wet.* 37, 234, 1981.
29. Madej J. A., Kaszubkiewicz C., Szymczak J., Jopek Z.: *Medycyna Wet.* 39, 110, 1983.
30. Madej J. A.: *Badania nad wpływem wybranych czynników egzogennych w patomechanizmie białeczek limfatycznych u myszy*. Praca hab., AR Wrocław, 33, 5-46, 1982.
31. Madej J. A., Kaszubkiewicz C., Mazurkiewicz M., Klimentowski S., Fiszer Ł.: *Medycyna Wet.* 38, 582, 1983.
32. Madej J. A.: *Pol. Arch. wet.* (w druku).
33. Madej J. A.: *Pol. Arch. wet.* (w druku).
34. Madej J. A., Kuryszko J., Kaszubkiewicz C., Mazurkiewicz M.: *Expl. Path.* (in press).
35. Madej J. A., Berezecka J., Kaszubkiewicz C., Sobiech K. A., Jopek Z., Klimentowski S.: *Expl. Path.* (w druku).
36. Madej J. A., Konopa M., Mazurkiewicz M., Klimentowski S.: *Medycyna Wet.* 39, 552, 1983.
37. Malec J.: *Acta hem. pol.* 2, 281, 1971.
38. Macrotte J., Witschi H. P., Marchand P.: *Toxic. appl. Pharmac.* 20, 565, 1971.
39. Matraszak-Skonteczna G., Olędzka R.: *Zyw. czlow.* 1, 35, 1981.
40. Pande S. V., Mead J. F.: *J. biol. Chem.* 23, 6180, 1968.
41. Roels O. A.: *In dysosomal in biology and pathology*. Edited J. T. Dingle Am. Els. Publ. Co. INC-N. Y. 1979.
42. Rupniewska Z. M.: *Pol. Tyg. lek.* 38, 276, 1982.
43. Saprin A. N., Minenkova E. A., Nagler L. G., Kruglak S. A., Kruglakova K., Emmanuel N. M.: *Biofizika* 12, 1022, 1967.
44. Schmieđ A., Richter E.: *Dt. Herärztl. Wschr.* 5, 212, 1976.
45. Sirover M. A., Loeb L. A.: *Science* 194, 1434, 1976.
46. Shlomura O., Johnson F. H.: *Proc. natn. Acad. Sci. USA.* 72, 1546, 1975.
47. Sprider J. L., Wattenberg L. W.: *J. natn. Cancer Inst.* 55, 569, 1975.
48. Stolarczyk L., Stolarczyk U.: *Wolne rodniki*. WP, 1973.
49. Tappel A. L.: *Fedn Proc.* 32, 1870, 1973.
50. Taylor B. A.: *Lipids* 11, 530, 1976.
51. Taylor B. A., Meier H., Huebner R. J.: *Nature, New Biol.* 241, 184, 1974.
52. Witschi H. P.: *Lab. Invest.* 18, 67, 1968.
53. Vincent P. G., Grunz F. W.: *Lancet* 2, 342, 1970.

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

ZBIGNIEW HEJŁASZ, ANTONI SAPETA \*

## Próba komputerowej diagnozy zaburzeń metabolicznych u nowo narodzonych cieląt

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Wydziału Weterynaryjnego AR, pl. Grunwaldzki 47, 50-368 Wrocław  
\* Katedra Matematyki AR, ul. Grunwaldzka 53, 50-357 Wrocław

Zaproponowany program „Krow” do komputerowego różnicowania niestrawności prostych u bydła jest niejako wstępem dla szeregu prac, określających przydatność maszyn cyfrowych w diagnostyce i terapii (7). Wydaje się, że wykorzystanie nowoczesnej techniki obliczeniowej, maszyn analogowych do celów weterynaryjnych jest alternatywą, przed jaką staje nasza służba. Opracowane na Zachodzie skomputeryzowane programy modelowe jak np. „Fortran IV” — obejmujący ocenę zdrowia stada (4, 22, 29), algorytm „Albsi” wykorzystywany do monitorowania przemian bakteryjnych i przepływu treści w przedżołądkach (16, 17) czy inny obejmujący dynamikę schorzeń gruczołu mlekowego (21), stanowią załazek rozwijającej się nowej dyscypliny weterynaryjnej. Przy dużym napływie informacji, ich segregowanie i analizowanie bez pomocy modeli matematycznych staje się bardzo uciążliwe i mało precyzyjne.

Jednym z ważniejszych problemów zdrowotnych jest diagnozowanie zaburzeń metabolicznych nowo narodzonych cieląt, stanowiących główną przyczynę następnych biegunek. Ograniczają one rentowność gospodarstw i opóźniają rozwój hodowli. Do występowania

biegunek dochodzi przy wadliwych procesach trawiennych w przewodzie pokarmowym, wzmożonej sekrecji płynów do jelit i wtórnych zakażeniach (8, 10, 11).

Przyspieszona perystaltyka jelit powoduje częste oddawania płynnego kału (20, 23). W tych stanach dochodzi szybko do odwodnienia, zaburzeń w poziomach elektrolitów, dwuwęglanów, zmian w pH krwi i następnych kwasic lub alkaloz typu metabolicznego (23). Eliminacja z ustroju potasu pogłębia niebezpieczeństwo zejścia śmiertelnego (1, 12, 24). Żywnienie krów w ostatnich miesiącach ciąży dużymi ilościami kiszzonek lub mieszanekami treściowymi wywołuje u matek zmiany w odczynowości krwi (6, 13). Utrzymujące się przez czas dłuższy powodują, że cielęta rodzą się z rozchwianą homeostazą ustrojową. Upośledzone wchłanianie wody, ciał odpornościowych ograniczają odporność narządową i humoralną, czynią cielę podatne na zakażenia (18). Stosowanie antybiotyków i surowic odpornościowych nie zawsze przyczynia się likwidacji schorzenia. Najbardziej przydatne okazały się wlewki płynów wieloelektrolitowych, korygujące odczynowość krwi, poziomy elektrolitów i ciśnienie osmotyczne (2, 25). Oce-