

DARIUSZ BEDNAREK

## Rola magnezu w zjawiskach odpornościowych u zwierząt

Zakład Badania Chorób Bydła i Owiec Instytutu Weterynarii, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Magnez jako biopierwiastek spełniający ważne funkcje w organizmach żywych, wzbudza ostatnio coraz większe zainteresowanie.

W organizmie zwierząt, a także i ludzi magnez gromadzi się zarówno w płynach ustrojowych, jak i w tkankach. Z ogólnej jego ilości, zawartej w ustroju zwierzęcym, ponad 70% zgromadzone jest w kościach, 28% w mięśniach, pozostała ilość — w mięśniu sercowym, mózgu, wątrobie i innych tkankach (30). Biorąc pod uwagę zawartość w ustroju, magnez jest czwartym z kolei kationem po wapniu, sodzie i potasie, a drugim po potasie składnikiem wewnątrzkomórkowym (14), jest bardziej ruchliwy od żelaza i miedzi. W płynach ustrojowych stężenie magnezu jest niskie i znajduje się on tu głównie w formie zjonizowanej  $Mg^{++}$  (ok. 65% ogólnej ilości magnezu surowicy) oraz częściowo w połączeniach białkowych (ok. 35%) (30).

Magnez spełnia u zwierząt i ludzi wiele istotnych biologicznie funkcji. Jest on niezbędny do prawidłowego działania większości enzymów (ok. 300), hormonów i witamin (głównie z grupy B i D) oraz aminokwasów. Stwierdzono, że tylko wolny magnez aktywizuje enzymy ważne dla życia żywego ustroju. Wśród wielu enzymów jest on m.in. aktywatorem fosfatazy alkalicznej (11, 21). Enzym ten wykazuje działanie bójcze w stosunku do bakterii gram-ujemnych poprzez rozkład ich antygeny somatycznego (27). W związku z tym magnez jako aktywator fosfatazy alkalicznej, zawartej w surowicy, wpływa pośrednio na nieswoistą odporność humoralną. Pośrednia rola magnezu w procesach odpornościowych polega również na aktywowaniu niektórych witamin, szczególnie z grupy B i D. Stwierdzono bowiem, że niedobór i dysfunkcja tych witamin prowadzi istotnie do obniżenia się odporności nieswoistej u zwierząt (10).

Poza tym magnez, w określonych stężeniach, odpowiedzialny jest za prawidłowe funkcjonowanie rybosomów, na których zachodzi synteza białka — podstawowego budulca przeciwciał, fagocytów, a także różnych elementów odporności nieswoistej płynów ustrojowych (10). Pierwiastek ten odgrywa bowiem ważną rolę w budowie rybosomów, w skład których wchodzi podjednostki białkowe o małej masie cząsteczkowej i dwie lub trzy cząsteczki RNA. Wiąże on te podjednostki z m-RNA, tworząc połączenia typu soli lub wiązań wodorowych z zasadami purynowymi i pirymidynowymi.

Ważnym nieswoistym czynnikiem odporności humoralnej jest tzw. układ properdynyowy.

W skład tego układu, obok properdyny (białka surowicy o właściwościach litycznych) i dopełniacza, wchodzi również jony magnezu ( $Mg^{++}$ ) (26). Układ ten wykazuje silne działanie przeciwbakteryjne w stosunku do bakterii gram-ujemnych, głównie z rodziny *Enterobacteriaceae*. Ponadto properdyna aktywuje proces powstawania przeciwciał, ale tylko w obecności komponentu  $C_3$  dopełniacza i magnezu (12).

Odpowiedni poziom magnezu w surowicy jest też ważnym czynnikiem o działaniu przeciwbakteryjnym. Spadek bowiem ilości magnezu w surowicy poniżej normy fizjologicznej prowadzi do obniżenia się zdolności fagocytarnych komórek żernych. Z badań Steinbacha i Meyera (1970) wynika, że ilość tego pierwiastka w krwi nowo narodzonych cieląt jest o 25—30% niższa od optymalnej. W związku z tym mają one niższy indeks fagocytarny niż bydło dorosłe i cielęta starsze, mimo że fagocyty noworodków są w pełni dojrzałe.

Stwierdzono niezbędność magnezu i innych metali dwuwartościowych we wszystkich etapach fagocytozy, tj. w chemotaksji, opsonizacji i adhezji, wchłanianiu i trawieniu bakterii (10, 18, 25). Skuteczność fagocytozy zależy niejednokrotnie od wstępnego procesu obróbki zarazków zwanego opsonizacją. W opsonizacji biorą udział przeciwciała zwane opsoninami głównie klasy IgG i w mniejszym stopniu IgM. Zmieniają one tak dalece powierzchnię zarazków, że ulegają łatwiej fagocytozie. W trakcie opsonizacji odpowiednie przeciwciało opłaszczają bakterię, ściśle do niej przylegając. Powstały w ten sposób kompleks antygen—przeciwciało by mógł być strawiony musi połączyć się z fagocytą. Do połączenia dochodzi za pomocą specjalnych „zaczepów”. Są to swoiste receptory na powierzchni fagocyta oraz fragmenty Fc w strukturze przeciwciał. Niektóre receptory znajdujące się na powierzchni makrofagów, monocytów i granulocytów wielojądrowych łączą się swoiście z przeciwciałami klasy IgM, ale tylko w obecności jonów magnezu (17). Wspomniany proces opsonizacji przebiega przy współudziale określonych elementów ( $C_1—C_4$ ) dopełniacza, który w sumie składa się z 9 frakcji białkowych oznaczonych symbolami od  $C_1$  do  $C_9$ . W aktywacji dwu pierwszych elementów niezbędny jest wapń, w dalszych  $C_3$  i  $C_4$  magnez. Zależności powyższe wykazano w klasycznej drodze aktywacji dopełniacza (11). Z kolei w alternatywnej drodze aktywacji dopełniacza niebagatelną rolę odgrywa tzw. czynnik B (proaktywator  $C_3$ ;  $C_3PA$ ). Jego koncentracja zaś zależna jest bezpośrednio od ilości ma-

gnezu w surowicy. Dodatkowo magnez wraz z wapniem decydują o koncentracji w surowicy komponentu  $C_3$  i  $C_4$  dopełniacza. U dzieci przy deficycie wapnia i magnezu obserwowano obniżenie się koncentracji w surowicy elementów  $C_3$  i  $C_4$  dopełniacza oraz  $C_3PA$  (7).

Wzmożenie fagocytozy przebiega także przez zwiększenie adhezji czyli przylegania zarazków do powierzchni komórek żernych. Procesowi temu towarzyszą gwałtowne przemiany strukturalne i enzymatyczne w komórkach żernych. Niewykluczone, że w momencie połączenia komórek żernych z antygenem obecne są jony magnezu. Badania bowiem Martza (22) wykazały wzrost adhezji komórek nowotworowych do limfocytów T pod wpływem magnezu.

We wspomnianym wyżej procesie zaznacza się też pewna rola magnezu jako czynnika przeciwnowotworowego. Podczas adhezji uczulone antygenem nowotworowym limfocyty T uwalniają bowiem limfokiny, które z kolei aktywują makrofagi. Tak zmienione makrofagi, o zwiększonych właściwościach fagocytarnych, wkraczają wówczas do walki z nowotworem. W warunkach doświadczalnych, dietą ubogą w magnez, można wywołać przewlekłą białaczkę granulocytową u szczurów, na którą one samostnie rzadko zapadają (6, 23). W celu potwierdzenia tej zależności u innych gatunków zwierząt przebadano poziom magnezu w wątrobie, sercu i mięśni pośladkowym krów chorych na enzoptyczną białaczkę limfatyczną (16). Niższy niż u krów zdrowych poziom magnezu stwierdzono tylko w świeżej tkance wątrobowej. Z kolei Aleksandrowicz (2) wykazał, że u krów chorych na białaczkę poziom magnezu jest zgodny z ogólnie przyjętymi normami tego pierwiastka u tych zwierząt. Natomiast w moczu ludzi chorujących na białaczkę limfatyczną stwierdzono obniżenie zawartości magnezu (31); zdaje się to przemawiać za głębokimi zaburzeniami metabolizmu tego pierwiastka w tych procesach proliferacyjnych. Podanie magnezu u ludzi chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną powoduje wzrost granulocytozy obojętnochłonnej, nieznaczne zmniejszenie śledziony i węzłów chłonnych oraz polepszenie ogólnego stanu zdrowia. Jest to związane prawdopodobnie ze wzrostem aktywności enzymu R-Nazy w następstwie uzupełnienia niedoborów magnezu (3). R-Naza to jeden z licznych nieswoistych czynników odporności naturalnej. Chroni on komórkę przed inwazją leukozogennych wirusów grupy RNA. Aktywatorem tego enzymu są jony magnezu.

Przedstawione dane dotyczą roli magnezu w odporności nieswoistej typu komórkowego i humoralnego. Pierwiastek ten jednak odgrywa też znaczącą rolę w odporności swoistej. Magnez jest niezbędny zarówno w procesie wiązania antygeny z RNA makrofaga, jak i w pierwszej, indukcyjnej fazie powstawania immunoglobulin. Antygen po wnikięciu do ustroju ulega najpierw przetworzeniu przez makrofag;

następuje to wskutek połączenia go z m-RNA makrofaga. Proces łączenia się antygeny z m-RNA makrofaga przebiega w obecności magnezu. W wyniku tego procesu antygen nabiera cech silnych immunogenów oddziałujących dopiero wtedy na limfocyty. Dotyczy to przede wszystkim antygenów białkowych, w mniejszym stopniu korpuskularnych (komórki bakteryjne).

Bardzo ważną rolę odgrywa magnez w odporności swoistej typu komórkowego w stosunku do limfocytów T grasicy (tymocytów). Komórki te, jak wiadomo, dojrzewają i nabywają kompetencji w grasicy. One to odgrywają pierwszoplanową rolę przy zakażeniach drobnoustrojami wewnątrzkomórkowymi, takimi jak: prątki gruźlicy, *Listeria*, *Brucella*, *Salmonella*, większość grzybów i wirusów. Przy braku jednak magnezu, różnicowanie limfocytów grasicy ulega zahamowaniu (24). Jest to prawdopodobnie konsekwencją zaburzeń w funkcjach grasicy spowodowanych jej uszkodzeniem. Wykazano bowiem, że dieta niedoborowa, pozbawiona magnezu, wywołuje u szczurów zmiany organiczne w grasicy, przejawiające się degeneracją części nabłonkowej i limfoidalnej (9). Ponadto stwierdza się dodatkowo zanik sfery korowej w węzłach chłonnych oraz wyraźną limfocytozę we krwi obwodowej między 19 a 26 dniem diety pozbawionej magnezu. Powyższą limfocytozę przypisuje się ucieczce limfocytów ze zmienionych węzłów chłonnych. Brak dojrzewania limfocytów T na skutek zaburzeń w obrębie grasicy odbija się automatycznie na powstawaniu przeciwciał. Jest to wynik przerwania transmisji informacji z limfocytów T na limfocyty B, odpowiedzialnych za wydzielanie przeciwciał. Potwierdziło się to w badaniach doświadczalnych na szczurach i myszach. U szczurów rasy Sprague-Dawley, po 10—14 tygodniach diety pozbawionej magnezu stwierdzono obniżenie się poziomu IgG o 50% wraz z wprost proporcjonalnym spadkiem poziomu aktywnego magnezu w surowicy (1). Natomiast u samców albinotycznej myszy rasy Swiss zaobserwowano wyraźny spadek poziomu IgG<sub>2</sub> i IgM, a w mniejszym stopniu IgA (12).

Ogólnie wiadomo, że stan homeostazy w ustroju zwierzęcym jest ważkim czynnikiem decydującym o odporności. Zachwianie się równowagi wewnętrznej organizmu automatycznie wpływa na zaburzenia ze strony układów odpornościowych, co pociąga za sobą niebezpieczeństwo wystąpienia choroby. Magnez natomiast należy do tych pierwiastków obecnych w przyrodzie, który w sposób bezpośredni decyduje o homeostazie w organizmach żywych. Bierze on mianowicie udział w metabolizmie białek, kwasów nukleinowych, węglowodanów i tłuszczowców (10). Odgrywa on ważną rolę w procesach oksydoredukcyjnych, w utrzymaniu równowagi kwasowo-zasadowej, działa antystresowo, antyalergicznie i antyanafilaktycznie w procesach obronnych ustroju, w stanach

zapalnych, regulacji termicznej, stymuluje fagocytozę (5, 8, 10, 13, 18, 19, 20, 25, 28, 29). Jest niezbędny w większości procesów fizjologicznych, zachodzących w układach nerwowo-mięśniowych, oddechowych, trawiennych, endokrynologicznych i innych (10, 15, 30, 32).

W związku z intensyfikacją produkcji roślinnej i zwierzęcej dochodzi do zachwiania w łańcuchu ekologicznym, jakim jest gleba—roślina—zwierzę—człowiek. Dlatego też coraz częściej spotykane niedobory magnezu u ludzi i zwierząt oraz stwierdzane w związku z tym różnego rodzaju zaburzenia powinny dodatkowo inspirować do badań nad określeniem roli tego „metalitu życia” w procesach odpornościowych.

#### Piśmiennictwo

1. Alcock N. W., Shils M. E.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 145, 855, 1974.
2. Aleksandrowicz J.: Choroby krwi i układu krwiotwórczego. PZWL, Warszawa 1968.
3. Aleksandrowicz J.: Prz. lek. 26, 308, 1970.
4. Alper C. A., Rosen F. S.: Adv. Human Genetics. 7, 141, 1976.
5. Block L. H., Aloni B., Bitemesderfer D., Kashgarian M., Biensky M. W.: J. Immun. 121, 1416, 1978.
6. Bois A.: Nature, Lond. 204, 1316, 1964.
7. Chevallier P., Cornu A., Delpeuch F., Joseph A.: C. r. heb. Séanc. Acad. Sci., Paryż 288, 267, 1979.
8. Chyrek-Borowska S., Obrzut D., Hofman J.: Arch. Immun. Ther. 26, 709, 1978.

9. Cichocki T., Stachura J., Komorowska Z., Bigaj M.: Acta Vitamin. Enzym. 31, 187, 1978.
10. Durlach J.: Le Symposium international sur le deficit magnesique en pathologie humaine, Vittel 9-15 Maj 1971, SGEMV, 1973.
11. Ehrström M., Eriksson L. E. G., Iraelchvili J., Ehrenberg A.: Biochem. biophys. Res. Commun. 55, 396, 1973.
12. Elin R. J.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 148, 620, 1975.
13. Gallin J. L., Fauci A. S.: Advances in host defense mechanisms. T. 2, Lymphoid cells, New York 1983, s. 326.
14. Garbuliński T.: Farmakologia weterynaryjna, PWRiL, Warszawa 1984, s. 440.
15. Heaton F. W., Humphray H. P.: J. Endocr. 61, 53, 1974.
16. Honory D., Juško-Grundboeck J.: Medycyna Wet. 32, 111, 1976.
17. Horsch F.: Immunoprofilaktyka u zwierząt użytkowych. PWRiL, Warszawa 1985, s. 209.
18. Join N. C.: Theriogenology 6, 153, 1976.
19. Kaemmerer K., Kietzmann M., Kreisner M.: Zentbl. Vet-Med. R. A. 31, 321, 1984.
20. Kaemmerer K., Kietzmann M.: Zentbl. VetMed. R. A. 31, 334, 1984.
21. Loveless B. W., Heaton F. W.: Biochem. Soc. Transact. 1, 99, 1973.
22. Martz E.: J. Cell Biol. 84, 584, 1980.
23. Mc Creary: Blood, 29, 683, 1967.
24. Miller F. J.: Med. News Trib. 29, 10, 1970.
25. Peterson P. K., Verhoef J., Schmeling D., Quie P. G.: J. Infect. Dis. 136, 502, 1977.
26. Pillemer L., Blum L., Lepow J. H., Ross O. A., Todd E. W., Wardlaw A. C.: Science 120, 279, 1954.
27. Rowley D., Wardlaw A. C.: J. gen. Microbiol. 18, 529, 1958.
28. Schmitt F., Jüngst H., Schepers K. H., Festerling A.: Dt. tierärztl. Wschr. 91, 149, 1984.
29. Schumm H.: Tierzüchter. 34, 515, 1982.
30. Seidel H., Gürtler H.: Weidetetanie. Jena 1974, s. 15.
31. Striebel A.: Onkologia 20, 3, 1966.
32. Zeze L., Dożaki W. U., Stenroos L. E.: J. Lab. clin. Med. 72, 261, 1968.

Adres autora: lek. wet. Dariusz Bednarek, ul. Kościuszki 19/13, 24-100 Puławy

WOJCIECH ZYSKA, ANTONI J. FUROWICZ

## Czynne uodpornianie macior w kontekście zapobiegania kolibakteriozie prosiąt noworodków

Katedra Immunologii i Mikrobiologii Wydziału Zootechnicznego AR,  
ul. Doktora Judyma 12, 71-460 Szczecin

Kolibakterioza, wywoływana najczęściej przez enterotoksyczne szczepy *E. coli* (ETEC), stanowi jedno z najczęściej występujących schorzeń u świń (8, 13). Jest ona przyczyną masowych zejść śmiertelnych prosiąt w różnym wieku, a także schorzeń macior w okresie okołoporodowym (syndrom MMA). Powodują one znaczne straty ekonomiczne (12). Kolibakterioza występuje najczęściej u prosiąt osesków w pierwszych 5 dniach życia oraz u zwierząt w wieku 2—3 tygodni i po odsadzeniu. W zależności od grupy wiekowej zwierzęta atakowane są przez określone serotypy *E. coli*. Zainicjowanie procesu chorobowego uzależnione jest także od całego szeregu czynników usposabiających (2, 6). U prosiąt noworodków do najistotniejszych należy zaliczyć brak przenikania przeciwciał przez łożysko matczyne. Jedynym źródłem odporności dla noworodków jest siara macior. Jeżeli zostanie ona pobrana przez oseski zbyt późno albo też będzie zawierała niewystarczającą ilość ciał odpornościowych, wówczas w surowicy krwi tych zwierząt wystąpi zbyt niski poziom immunoglobulin. Istotnym czynnikiem jest również brak zgodności serologicznej po-

między przekazywanymi z siarą przeciwciałami anty *E. coli* a drobnoustrojami mikroflory pomieszczeń porodowych, warunkującymi stany chorobowe (2). Kolibakterioza prosiąt osesków jest wywoływana przez serotypy *E. coli*, które posiadają zdolność do produkcji enterotoksyny (LT, ST) oraz syntetyzują antygeny fimbrialne, odpowiedzialne za proces adhezji i kolonizacji tych drobnoustrojów na powierzchni mikrocosmków enterocytów błony śluzowej jelita cienkiego. Do chwili obecnej określono w szczepach ETEC chorobotwórczych dla prosiąt antygeny fimbrialne — K88 (ab, ac, ad), K99, F41 oraz P987. Produkcja dwóch pierwszych jest uwarunkowana obecnością w komórce bakteryjnej plazmidów (8). Pod kontrolą tych czynników syntetyzowane są też enterotoksyny. Większość szczepów ETEC wytwarza jednocześnie enterotoksynę LT i ST. Według Holmgrena (4) proteinowa cząsteczka LT zbudowana jest z jednej podjednostki A i z pięciu B. Podjednostki B łączą się swoiście z receptorem zbudowanym z gangliozydów (GM<sub>1</sub>), znajdującym się w ścianie komórkowej błony śluzowej jelita. Odpowiedzialny za toksyczność