

POSZERZAMY HORYZONTY

TOM XXVII

CZEŚĆ III

Redakcja naukowa

Dr inż. Małgorzata Bogusz

Dr inż. Agnieszka Piotrowska-Puchała

Dr Monika Wojcieszak

MONOGRAFIA

SŁUPSK, WRZESIEŃ 2021

RECENZENCI:

Dr hab. Artur Jacek Kożuch prof. nadzw. UHP - Uniwersytet Przyrodniczo - Humanistyczny w Siedlcach, Wydział Nauk Ekonomicznych i Prawnych

Dr hab. Wiesław Dyk, prof. nadzw. US - Uniwersytet Szczeciński, Wydział Teologiczny

Dr inż. Małgorzata Bogusz - Uniwersytet Rolniczy im. Hugona Kołłątaja w Krakowie, Wydział Rolniczo-Ekonomiczny

Dr inż. Anna Sieczko - Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, Wydział Nauk Ekonomicznych

Dr inż. Piotr Prus - Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy w Bydgoszczy, Wydział Rolnictwa i Biotechnologii

Dr Jan Zawadka - Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, Wydział Nauk Ekonomicznych

Dr Maciej Jewczak - Uniwersytet Łódzki, Wydział Ekonomiczno-Socjologiczny

Dr Anna Janicka - Uniwersytet Rolniczy im. Hugona Kołłątaja w Krakowie, Wydział Rolniczo-Ekonomiczny

Dr Monika Wojcieszak - Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, Wydział Ekonomiczno - Społeczny

Dr Lidia Jabłońska-Porzuczek - Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu, Wydział Ekonomiczno - Społeczny

Dr Agnieszka Żur - Uniwersytet Ekonomiczny w Krakowie, Instytut Ekonomii, Katedra Przedsiębiorczości i Innowacji

Dr Witold Trela - Prywatna działalność gospodarcza

WYDAWNICTWO:

Mateusz Weiland Network Solutions

Druk publikacji wykonano na podstawie dostarczonych oryginalnych tekstów, na odpowiedzialność autorów poszczególnych prezentacji.

ISBN: 978-83-63216-57-3

SPIS TREŚCI

I NAUKI ŚCISŁE, TECHNICZNE, PRZYRODNICZE ORAZ WETERYNARYJNE

1. INTELLIGENT TRANSPORT SYSTEMS CONTROLLED BY LIGHT SIGNALS - COMPARATIVE ANALYSIS OF ALGORITHMS Dominik Malinowski, Jolanta Labuch, Marta Potempa	7
2. BIM TECHNOLOGY IS A NECESSARY TECHNOLOGY IN THE PREPARATION OF CONSTRUCTION SPECIALISTS Paweł Rajczyk, Karolina Bednarczyk	18
3. MOŻLIWOŚCI ZASTOSOWANIA METABARKODOWANIA DNA (EDNA): PRZEGLĄD WYBRANYCH ŚRODOWISK Monika Huse-Kutowska	23
4. MIKROBIOM ROŚLIN I JEGO MODULACJA: ANALIZA KORZYŚCI W OCHRONIE ROŚLIN Monika Huse-Kutowska	31
5. BIOLOGICZNE ŚRODKI OCHRONY ROŚLIN Jakub Kordaczuk	38
6. MOŻLIWOŚCI ADAPTACYJNE I PROBLEMATYKA KONSERWATORSKA ZABYTKOWYCH BUDYNKÓW DWORCÓW KOLEJOWYCH NA PRZYKŁADZIE DWORCA W TUCHOLI Agnieszka Myk, Klaudia Szóstak	44
7. TYPES OF FILAMENTS USED IN THE FDM / FFF PRINTING METHOD Maciej Pierzgalski	53
8. POMIAR ROZKŁADU WIDMOWEGO ELEKTROLUMINESCENCJI DIOD LED Filip Prątnicki	68
9. ANALIZA STĘŻENIA PYŁÓW ZAWIESZONYCH PM10 I PM2,5 PRZED I PO WPROWADZENIU „LOCKDOWNU” NA POCZĄTKU PANDEMII COVID-19 Monika Zaluska	82
10. BADANIE SKUTECZNOŚCI WYBRANYCH CIŚNIENIOWYCH PROCESÓW MEMBRANOWYCH Mateusz Zator	89

11. ZNACZENIE OŚWIETLENIA W PRODUKCJI DROBIARSKIEJ	
Albert Fusik	94
12. OBSZERNY ŚWIAT ZWIERZĘCYCH KORONAWIRUSÓW	
Karolina Grabowska, Agnieszka Jankowska, Estera Hul, Magdalena Kimla	107
13. ZASTOSOWANIE FLUCYTOZYNY W LECZENIU ZAKAŻEŃ GRZYBICZYCH U NORKI AMERYKAŃSKIEJ (<i>NEOVISON VISON</i>) A GENY OPORNOŚCI WOBEK 5-FC	
Ilona Mazurkiewicz, Ewa Habza-Kowalska, Jagoda Szafrńska	118
14. ZABURZENIA BEHAWIORALNE U DROBIU JAKO WSKAŹNIK POZIOMU DOBROSTANU	
Katarzyna Rychlica	127

II NAUKI MEDYCZNE

1. WPŁYW DIETY KETOGENICZNEJ NA PRZEBIEG CUKRZYCY TYPU 2	
Arkadiusz Mercik, Paweł Urban, Aleksandra Kurczyk, Dominika Rudawska, Krzysztof Szczupiel, Katarzyna Szczepankiewicz, Olga Małochleb	142
2. OCENA KLASYFIKACJI ERYTROBLASTÓW, MONOCYTÓW I LIMFOCYTÓW METODĄ UCZENIA GŁĘBOKIEGO Z WYKORZYSTANIEM ALGORYTMU SHAPELY ADDITIVE EXPLANATIONS	
Adrian Michalski	150
3. DEPRESJA NIEJEDNO MA IMIĘ	
Marta Obacz, Oliwia Bialek	155
4. WPŁYW COVID-19 NA FUNKCJONOWANIE LUDZKIEGO MÓZGU	
Aleksandra Pędracka	160
5. DLACZEGO HOSPITALIZACJA NIE JEST JEDYNĄ ODPOWIEDZIĄ NA COVID-19. O DŁUGOTRWAŁYCH POWIKŁANIACH ZAKAŻENIA WIRUSEM SARS-COV-2	
Krzysztof Przeorski, Marcin Dereziński, Mateusz Mendowski	167
6. OCHRONA SKÓRY PRZED NEGATYWNYM WPŁYWEM CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH – PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA	
Agnieszka Weremczuk	179
7. GŁĘBOKA STYMULACJA MÓZGU (DBS) – DONIESIENIA OGÓLNE	
Dominika Gniewek, Monika Gniewek	186

8. CUKRZYCA TYPU 2, OTYŁOŚĆ I NADCIŚNIENIE TĘTNICZE JAKO CZYNNIKI ZŁEGO ROKOWANIA U PACJENTÓW CHORYCH NA COVID-19	
Arkadiusz Mercik, Paweł Urban, Aleksandra Kurczyk, Dominika Rudawska, Krzysztof Szczupiel, Katarzyna Szczepankiewicz, Olga Małochleb.....	194
9. PĘCHERZ NADREAKTYWNY	
Anna Zwierzyńska, Artur Dąbkowski.....	206

I NAUKI ŚCISŁE, TECHNICZNE, PRZYRODNICZE ORAZ WETERYNARYJNE

1. INTELLIGENT TRANSPORT SYSTEMS CONTROLLED BY LIGHT SIGNALS - COMPARATIVE ANALYSIS OF ALGORITHMS

Dominik Malinowski, Jolanta Labuch, Marta Potempa

Politechnika Łódzka

Wydział Zarządzania i Inżynierii Produkcji

ul. Piotrkowska 266

E-mail: kontakt@ssmizpolska.pl

1. Introduction

The 21st century has seen dynamic development of many domains, including passenger and cargo transport. People nowadays want to reach their destinations quickly and comfortably, and often prefer to use their own means of transport rather than public ones. The solution is highly convenient outside large metropolitan areas but becomes a problem in cities/towns with a population over 30,000 people. The number of vehicles in the streets has been going up every year and is among major contributors to traffic congestions. Other important factors include a lack of funds to build collision-free crossroads, inability to develop the existing road infrastructure (e.g. extending narrow, one-lane roads) and a lack of efficient and effective traffic control systems in crossroads with traffic lights. The drivers are those who struggle with the problem of congested streets, not only during peak hours but also in off-peak hours. Despite long time allowed to go over crossroads in off-peak hours, covering the same parts of roads during rush hours may increase by 200%.

Promoting public transport has become a way to reduce traffic congestions. Unfortunately, in the majority of town/cities there are no special bus passes. It means of public transport have to queue to go through crossroads. Therefore a need arises to develop an effective system to manage the flow of public transport vehicles stream through crossroads with traffic lights for congested urban networks. A new system and traffic control model have to be designed. This becomes particularly important in the most critical parts of cities. The system could be implemented only at some crossroads to support the existing systems or constitute a completely new solution helping to improve efficiency and capacity. One should also remember the need to effectively reduce the period in which no vehicle is present at the crossroads (while maintaining the necessary safety of the transport participants).

This paper aims to present a method to use specific light phases periods in traffic light cycles (called traffic signal cycle) in a more effective way. The essence of the proposed solution is to improve crossroads capacity in congested metropolitan areas. The studies used directly to fulfil the purpose of the paper were carried out at crossroads in selected cities in Poland.

The paper consists of 6 sections. The first section contains a brief introduction and defines the purpose of the paper. The second one presents the rule of induction loops

operation, which support traffic light control. The next section describes a sensor that records the parameters of vehicle flows at crossroads (called a beam sensor). The beam sensor can help to optimise the number of vehicles driving through crossroads during a particular traffic signal phase. Section 4 highlights essential differences between induction loops and beam sensors. The main advantages of the sensors are described. Section 5 presents the results of studies (conducted at crossroads in selected Polish cities) including their detailed analysis. The last part of the paper contains a summary describing the contribution of the new type of sensors to improvement and significant increase in the capacity of crossroads with traffic lights in congested metropolitan networks. The paper is supplemented by a list of references.

2. Induction loops as a standard solution supporting traffic control systems

Traffic lights are used at high-traffic crossroads. They are intended to systematise and coordinate the flows of mechanical vehicles and pedestrians, by improving traffic efficiency and safety [Falcocchio, Levinson, 2015]. By displaying signals of different colours, frequencies and duration they give clear signals to the traffic participants. The signals inform how the traffic participants should behave in a particular cycle phase [Leśko i Guzik, 2000]. Contemporary traffic lights use a number of sensors and microprocessors. The items are responsible for fully automated changes in the signals displayed, and altogether form integrated traffic control systems.

The most popular traffic control and traffic lights coordinating systems in Poland include SCOOT, UTOPIA-SPOT and SCATS [Lejda i Siedlecka, 2014]. The systems use different kinds of detectors which record various traffic parameters at crossroads. The detectors adapt the traffic lights setting parameters to current conditions on the road. They operate in a manner opposite to fixed-time traffic signals when the particular light signal duration is set in advance. It means that even if no vehicle is present in a lane, the particular light phase needs to be displayed. The systems can be modified and adapted to nearly any conditions. They can be used at one or more crossroads, creating a system which optimises traffic in a larger area. The systems vary for their data processing method [Cichocki, Jabkowski, Kaczmarek, 2009].

An induction loop is the most popular device used nowadays in all abovementioned traffic control systems (traffic lights) at crossroads. A ferromagnetic effect in the loop can detect a vehicle in a lane due to the fact that the vehicle conducts electric current. A vehicle within the loop's reach causes interference in the loop eddy currents. This way the traffic control system is able to read information about the presence of a vehicle and its basic parameters such as e.g. the speed [Lejda i Siedlecka, 2014]. Traffic lights with induction loops do not activate the green phase in a cycle for a lane with no vehicle. The solution is good for off-peak hours. Then the system allows a vehicle within the induction loop's reach to enter the crossroads nearly immediately (unless the same message has been read for the mutual collision direction) [Gazis, 2002]. Unfortunately during rush hours the solution is completely inefficient because vehicles are always present on the lanes and every loop reads signals about their presence. This way the system is not able to support traffic lights signalling (the duration of the phase periods in a signal cycle is according to the pre-programmed minimum duration of the particular light signal, for the reference traffic light and lane). Remembering the functional aspects of induction loops one shall not forget their technical

disadvantages [Gartner, Nathan, Importa, Gennaro, 2015]. Induction loops can be easily damaged by high temperatures. They are usually installed right below or in the asphalt wearing course. On hot days, as a result of asphalt operation, they are broken (interrupted) and no longer fulfil their functions. In order to avoid frequent damage and further time-consuming repairs, the loops are installed in deeper layers of the road. This, however, entails a risk that not all vehicles will be detected. Moreover, in the case of multi-lane roads, two induction loops in adjacent lanes can fall within the impact field of one vehicle. It means that e.g. a big truck, bus or public transport vehicle near the lane edge can interfere with the signals recorded by the neighbouring loop [Mayinger, 2001]. In such a case a green light phase can be unnecessarily activated for the adjacent lane [Gaca, Suchorzewski, Tracz, 2008].

3. Innovative beam sensor supporting traffic control systems operation

Pre-selection scales have become increasingly popular. They are used for detecting and weighing of vehicles. They help to record the approximate axle load, and specify the number or even the speed of vehicles passing. Pre-selection scales often operate based on resistance strain gauge measurements. A vehicle driving onto a horizontal beam in the driveway increases the installed circuit resistance. This way the system gets information that a vehicle axle crossed the device [Brilon, Huber, Schreckenber, Wallentowitz, 1999].

Pre-selection scales can also support traffic lights management and control systems at crossroads. Once installed before the crossroads entrance they could provide information about presence or absence of vehicles. It seems a much better solution to use systems with similar characteristics and functions but much simpler and with a lower total cost. A sensor, which needs to record many parameters for pre-selection scales, can be modified in such a way that the sensor reads only one parameter – a presence or absence of a vehicle at the crossroads. The device would come in a form of a horizontal beam (hence the name: beam sensor) consisting of a number of smaller sensors no longer than 2 cm (the shorter the sensor, the more accurate the system). Resistance-based sensors would provide information to the system about vehicle presence in a lane. It would also help to identify if a vehicle has already left the crossroads (if a sensor is also installed at the crossroads exit). Any traffic control system supported with beam sensors would be able to clearly identify if a vehicle (with the particular length, axle spacing and vehicles entering the crossroads before and after the vehicle) has left the crossroads. This way displaying the green signal for the next phase in a light cycle would be accelerated while maintaining a very high level of safety. The green period for the phase in which the vehicle was present and the red period for any other traffic lights would be reduced [Dainotti, Alberto, Mahanti, Anirban, Uhlig, Steve, 2014].

The proposed solution addresses the issue of the ever growing vehicle traffic. The solution is innovative and allows the use of the traffic signal cycle time when no vehicle is present at crossroads.

The abovementioned solution involving an innovative beam sensor is patent pending according to a procedure carried out by the Patent Office of the Republic of Poland. The procedure was initiated on request of the authors of the study.

4. Major differences between an induction loop and beam sensor

A beam sensor as a detector of traffic control systems can be adapted in any kind of crossroads. The sensor mounting time and method will be similar to the time and method for the induction loop. The installation cost shall not exceed significantly the induction loop installation cost, either. Other advantages of the solution include its much higher reliability. Geometrical changes in the asphalt surface do not affect the sensor operation (formation of ruts in a lane interrupt the loops and cause the need to make frequent repairs and/or replacements). The sensor has compact dimensions. It can be installed in any place of the crossroads, with any road infrastructure. Induction loops, to the opposite, must not be mounted at the crossroads entrance. It is due to presence of e.g. bicycle lanes, traffic separators etc. A beam sensor may come in any length (measured perpendicularly to the roadway axis). This way it can be installed at the entire crossroads length, which means that no vehicle can drive through the crossroads without driving onto the sensor (drivers often do not "drive onto" the induction loops in the right way). Contrary to induction loops a beam sensor can be installed in a non-hardened part of a road, for instance in the roadside that drivers use to overtake or pass by other vehicles. [Alba, Enrique, Chicano, Franciso, Luque, Gabriel, 2016]. There is another advantage to using beam sensors, apart from reducing traffic congestions and improving traffic flow. They could contribute to reduction in vehicle operating costs (related to stop-and-go driving), lower emissions of harmful substances to the atmosphere and reduced traffic noise.

5. Studying a flow of vehicle stream through crossroads with traffic lights

Traffic measurements were carried out for the needs of the study between 14 December 2018 and 4 February 2019 at selected crossroads in Poland. They involved recording the time in which no vehicle was present at the crossroads. The measurements were made during afternoon rush hours, i.e. between 3.30 p.m. and 5.30 p.m. The studied crossroads were located in the centre of Warsaw – Marszałkowska St. and Świętokrzyska St., and Aleje Jerozolimskie St. and Marszałkowska St., and in Lodz – Al. Włókniarzy St. and Lutomska/Wielkopolska St., and Uniwersytecka St. and Jaracza St.. Fixed-time traffic lights were installed at the studied crossroads in Warsaw (each phase lasts the same in subsequent cycles). In Lodz the flow of the stream of vehicles was supported by induction loops.

The results of the studies are presented below, in Figures 1-4 and Tables 1-4, respectively. The results characterise the light signal phases at the studied crossroads. The green period values presented in the tables stand for the green light display time (for the particular phase) when no vehicle was present at the entrance to the crossroads, no vehicle was approaching the crossroads and each vehicle driving through the crossroads has already left it. It means that by shortening the green period for the phase can accelerate and/or extend the green period for another phase. The red periods presented in the Tables are the periods between subsequent phases when no vehicle was present at the crossroads.

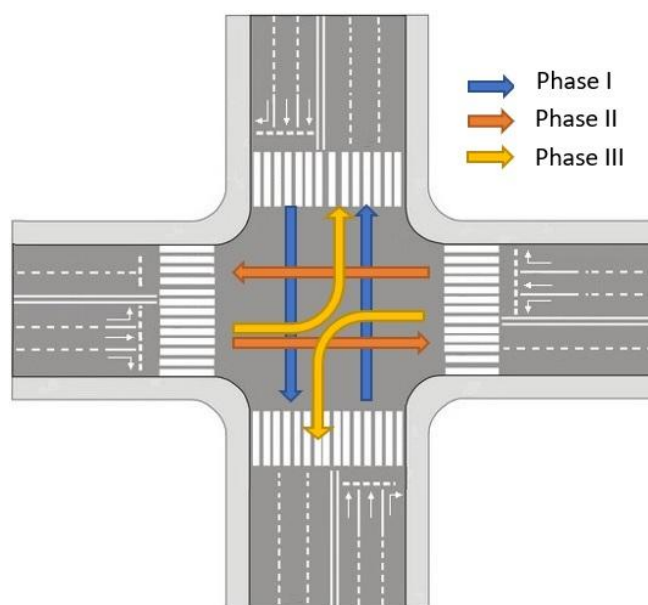


Figure 1. Marszałkowska St. crossroads with Świętokrzyska St., Warsaw
Source: own study

Table 1. Marszałkowska St. crossroads with Świętokrzyska St, Warsaw-measurement results

No.	phase I		phase II		phase III		Cycle duration
	green	red	green	red	green	red	
1	6.02	7.01	6.03	1.46	0	0	2:01.45
2	24.02	7.38	0	2.22	0	0	2:02.10
3	8.43	6.34	0	1.99	0	0	2:00.89
4	7.77	5.88	3.33	2.73	1.1	0.94	
5	6.5	4.4	3.95	2.34	1.43	1.36	Mean:
6	6.2	4.89	1.22	1.94	2.67	1	2:01.00
7	8.3	5.2	2.2	3.2	1.7	1.2	Total
Mean	9.61	5.87	2.39	2.27	0.99	0.64	20.14

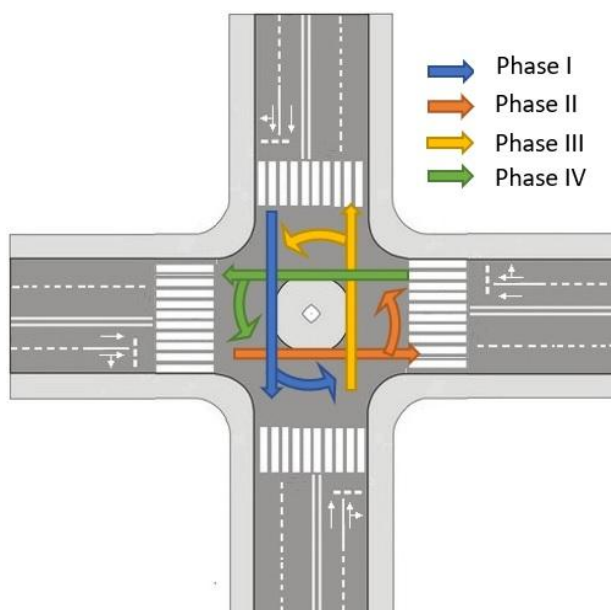


Figure 2. Al. Jerozolimskie St. crossroads with Marszałkowska St., Warsaw
Source: own study

Table 2. Al. Jerozolimskie St. crossroads with Marszałkowska St., Warsaw-results of measurements

No.	phase I		phase II		phase III		phase IV		Cycle duration
	green	red	green	red	green	red	green	red	
1	0	3.05	1.3	2.23	0	5.74	1.2	0	1:50.74
2	0	0	0	3.53	0	5.25	1.1	14.33	1:51.01
3	0	1.5	0	3.14	4.02	0	0	9.28	Mean:
4	0	0		2.5	14.5	4,5	0	11.65	1:51.00
5	1	0	0.8	1.89	2.9	1.22	1.43	10.4	
6	0.95	2.1	0	2.6	3.65	3.45	0	6.6	
7	0	1.9	1.3	4.02	5.8	2.5	1.15	5.67	Total
Mean	0.28	1.22	0.49	2.84	4.41	3.24	0.70	8.28	18.77

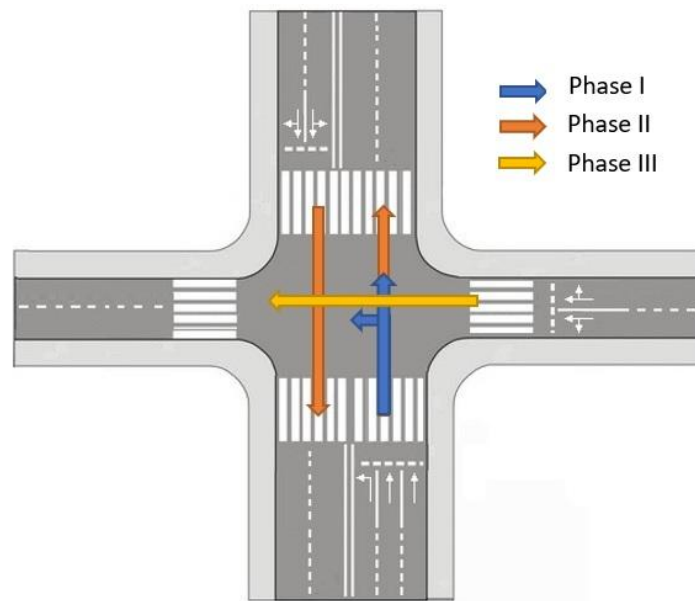


Figure 3. Uniwersytecka St. crossroads with Jaracza St., Lodz
Source: own study

Table 3. Uniwersytecka St. crossroads with Jaracza St., Lodz-results of measurements

No.	phase I		phase II		phase III		Cycle duration
	green	red	green	red	green	red	
1	9.68	0	3.92	3.43	9.31	2.45	1:41.38
2	4.4	0	5.5	4.11	8.92	3.04	1:39.25
3	6.54	0	8.11	1.75	7.21	2.2	Mean
4	7.44	0	7.04	2.88	7.11	1.9	1:40.00
5	5.5	0.9	4.43	3.1	6.92	3.9	
6	4.66	0.5	2.13	3.87	5.94	3.42	
7	3.3	1	2.2	2.5	4.12	2.6	Total
Mean	5.93	0.34	4.76	3.09	7.08	2.79	23.65

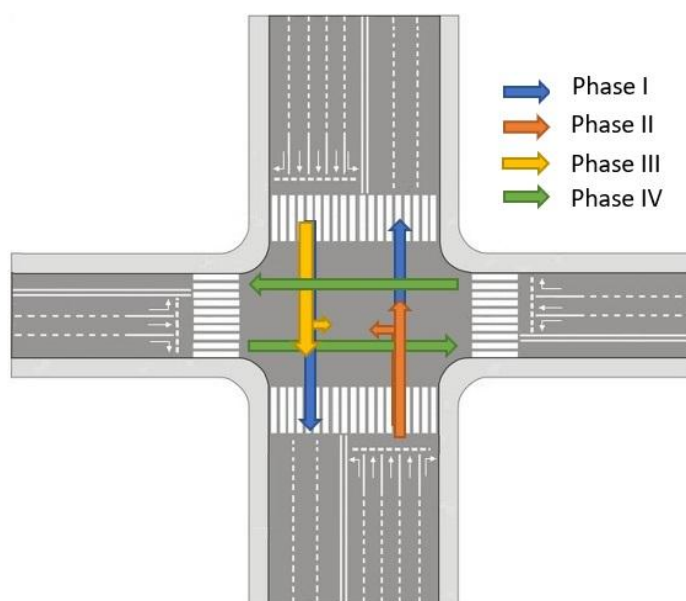


Figure 4. Al. Włókniarzy St. crossroads with Lutomierska St. and Wielkopolska St., Lodz Source: own study

Table 4. Al. Włókniarzy St. crossroads with Lutomierska St. and Wielkopolska St., Lodz-results of measurements

No.	phase I		phase II		phase III		phase IV		Cycle duration
	green	red	green	red	green	red	green	red	
1	2.7	15.25	4.3	2.41	0	2.69	1.2	1.21	2:21.56
2	3.9	15.62	3.5	3.54	1.21	3.14	1.1	5.45	2:21.45
3	0	14.5	3.71	1.26	3.02	2.11	0	3.21	Mean:
4	3.4	16.49	1.19	2.36	0	0	0	0	2:21.00
5	0	13.05	0.92	1.96	2.65	4.21	1.43	2.12	
6	2.8	14.01	3.16	3.21	1.55	3.89	0	2.36	
7	1.9	17.23	2.32	2.32	1.13	2.14	1.15	4.19	Total
Mean	2.10	15.16	2.73	2.44	1.37	2.60	0.70	2.65	27.68

The mean values for each column in Tables 1-4 (mean time loss in a reference cycle phase) were calculated and presented in the last lines. The "Total" value is the last line sum, i.e. the time not used in each light signal cycle. The results of the studies do not include (in the total of the reference phase mean times) the time values of less than 2 seconds (it can be assumed that a driver's reaction takes 2 seconds). It means that if it was possible to obtain up to 2 seconds in each cycle, the validity of replacing fixed-time traffic signals/ induction loops with beam sensors should be taken into consideration. The studies clearly suggest that every crossroads has significant time resources which are not used. Even greater reserves can be obtained when the time periods of less than 2 seconds not taken into account are included.

Crossroads in the very heart of Warsaw, the capital of Poland, with the heaviest traffic, were studied. Fixed-time traffic lights are installed at the crossroads. It means that every

phase in the light signal cycle lasts the same, regardless of traffic intensity. The displayed light signal duration is not adapted to the current conditions.

According to the data in Table 1 (Marszałkowska St. crossroads with Świętokrzyska St.), the mean traffic light cycle duration is 2:01.00. The mean time with no vehicle at the crossroads accounts for ca. 20% of the whole cycle. A similar situation is true for another crossroads studied in Warsaw (Aleje Jerozolimskie St./ Marszałkowska St.). The data in Table 2 show that the mean cycle duration is 1:51.00. On average there is no vehicle at the crossroads for 16.9% of the time (the light signal cycle duration is 111 seconds, while the unused time reserves last 18.77, i.e. 16.9% of the whole cycle duration).

With regard to the above, it seems reasonable to implement a system able to reduce green and red periods in the particular phase and accelerate the green period in subsequent phases by means of horizontal beam sensors. It will help to increase the number of vehicles passing in a column to about 10 – 20. As compared to the current conditions, it means a significant improvement. It is also possible that once the system is implemented at neighbouring crossroads which are connected by a relevant system (e.g. SCATS) the capacity will increase by more than the assumed 10 – 20 vehicles. At night, at lighter traffic, the system with the proposed beam sensor will adapt the displayed signals to the actual conditions. The adaptation will be aimed to obtain as smooth flow of vehicles as possible, without stop-and-go cycles. Besides shorter times of driving through the crossroads, it will be possible to reduce the traffic noise and quantity of exhaust gases released to the environment.

Lodz is the third largest city in Poland (as for the population) and ranked as the fifth most congested city in the world (according to TomTom ranking) [Bezprawnik.pl, 2018]. Despite the fact that the city authorities have implemented smart traffic control system in the city, moving around Lodz in peak hours is very difficult. The system is mainly based on induction loop sensors. It does not eliminate traffic phases when no vehicle is present at the crossroads [ITS POLSKA, 2016]. The same is true for Warsaw, while the per cent share of the phases is definitely much higher. At Aleja Włókniarzy St. crossroads with Lutomierska St./Wielkopolska St. the period with no traffic at the crossroads accounts for nearly 20% of the whole cycle duration (table 4), while at Uniwersytecka St. crossroads with Jaracza St. it is nearly 25% (table 3). If a beam sensor was installed at every crossroads, based on the conducted studies it can be concluded, that each traffic phase could be extended by about 1/4 of the whole cycle duration. The solution could contribute to significant improvement in the capacity and would free the crossroads of traffic congestions.

The application of the described system using beam sensors is feasible. It allows the adaptation of current systems and guarantees reasonable green period inter-phase intervals. The solution can be implemented at crossroads in congested city centres (like Warsaw), in roads off the very centre (similar to the studied crossroads in Lodz) and at junctions of national and regional roads with local roads.

6. Final Conclusions

High traffic intensity and poorly adapted traffic lights are the main causes of traffic congestions worldwide. Advanced traffic control systems based on various kinds of motion detectors – mainly induction loops – have been installed in the largest Polish cities. Despite their application, the majority of systems in the very centres of cities are inefficient during

rush hours. It makes moving from one place to another extremely difficult. The situation can be improved owing to better use of inter-phase periods. According to the completed studies, on average about 20% of the whole traffic signal cycle at the most congested crossroads is wasted (because there is no vehicle at the crossroads). The use of the proposed horizontal beam sensor solution will help to significantly reduce traffic congestions at crossroads. The system will offer accurate information about the vehicles entering and leaving the crossroads (including the information about the exit way). Observation of traffic at the crossroads leads to a conclusion that if the traffic was by about 10% lower in rush hours, it would be possible to move around smoothly or without any major difficulty. Once the proposed solution has been implemented, extra 10% reserve would still be left. The traffic flow in off-peak or night hours could be fluent or at least more fluent. The solution could not only improve the capacity but also reduce the traffic noise and the quantity of harmful substances emitted to the atmosphere by combustion engines.

Bibliography:

1. Alba, Enrique, Chicano, Francisco, Luque, Gabriel. (2016). Smart Cities. Conference Proceedings of 1st International Conference. Málaga.
2. Brilon W., Huber F., Schreckenberg M., Wallentowitz H. (1999). Traffic and Mobility. Simulation — Economics — Environment. Springer.
3. Cichocki P., Jabkowski P., Kaczmarek M. (2009). Inteligentne systemy sterowania ruchem- perspektywa ekspercka a potoczna, studium zachowań poznańskich kierowców. Poznań: Wydawnictwo Naukowe UAM.
4. Dainotti, Alberto, Mahanti, Anirban, Uhlig, Steve. (2014). Traffic Monitoring and Analysis. Conference Proceedings of 6th International Workshop. London.
5. Falcocchio J., Levinson H. (2015). Road Traffic Congestion: A Concise Guide. Springer.
6. Gaca S., Suchorzewski W., Tracz M. (2008). Inżynieria ruchu drogowego: teoria i praktyka. Warszawa: Wydawnictwa Komunikacji i Łączności.
7. Gartner, Nathan H., Improt, Gennaro. (1995). Urban Traffic Networks. Dynamic Flow Modeling and Control. Springer.
8. Gazis D. (2002): Traffic Theory. Springer.
9. ITS POLSKA. (2016). System obszarowego sterowania ruchem w Łodzi. Łódź.
10. Kawalec P., Sobieszewska-Durka S. (2011). Metody i Algorytmy Obszarowego Systemu Sterowania Ruchem Drogowym. Warszawa.
11. Lejda K., Siedlecka S. (2014). Charakterystyka systemów tematycznych wykorzystywanych w transporcie drogowym. Monografia - Systemy i Środki Transportu Samochodowego, Nr. 5, Rzeszów: Oficyna Wyd. Politechniki Rzeszowskiej.
12. Lejda K., Siedlecka S. (2016). Inteligentne systemy sterowania ruchem drogowym w miastach, Nr. 12. Rzeszów.
13. Leśko M., Guzik J. (2000). Sterowanie ruchem drogowym, sygnalizacja świetlna i detektory ruchu pojazdów. Gliwice: Wydawnictwo Politechniki Śląskiej.
14. Mayinger F. (2001). Mobility and Traffic in the 21st Century, Springer.
15. Zakład Dróg i utrzymania Miasta. (2016). Ogólne wytyczne do projektowania i wykonywania instalacji ulicznej sygnalizacji świetlnej we Wrocławiu. Wrocław.

16. Ziemska M., Śrubka M. (2016). Analiza porównawcza inteligentnych systemów sterowania ruchem drogowym, metoda Blance i metoda SCATS. Gdynia.

List of websites:

17. Bezprawnik.pl, <https://bezprawnik.pl/korki-w-lodzi/> (15.01.2018).

2. BIM TECHNOLOGY IS A NECESSARY TECHNOLOGY IN THE PREPARATION OF CONSTRUCTION SPECIALISTS

Paweł Rajczyk¹, Karolina Bednarczyk²

Politechnika Częstochowska

Wydział Inżynierii Produkcji i Technologii Materiałów¹, Wydział Budownictwa²

Al. Armii Krajowej 19, 42 - 201 Częstochowa

E-mail: rajczyk.pawel@wip.pcz.pl

Abstract: The article presents the possibilities resulting from the development of information technologies, mainly the existing IT capacities, which created the possibilities of building applications for the BIM system. A new approach to the preparation of construction information in BIM technology was done on the general benefits of creating this system. The need to take into account the time-consuming creation of programs and the methodology of educating students from building faculties at universities was indicated. Students should define their competences at the project stages during their studies. Improving the skills of a construction specialist using BIM tools should be preceded by a long-term practice of specialized BIM laboratories created with government administration or large construction companies, in which certificates of competence should be issued with an assigned level of skills in the field of BIM specialization.

Keywords: BIM, information modeling in construction, information management

1. Introduction

BIM (Building Information Modeling) is modeling information about the construction process, digital recording of physical and functional properties of the object and all data about the object available to all participants of the investment process and constituting a reliable basis for making decisions during the operation cycle of the facility from the first concept to demolition of the building. This term appeared in the world at the beginning of the 21st century. Previously, it operated under the name BPM (called Building Product Models). In many publications it is variously described, currently it means a construction investment that can be created in a virtual world, starting with the concept up to the putting and using the building. The object created in full BIM technology has all possible parameters of the real object. Thanks to this, you can analyze more information than in a project created in 2D technology. The project at BIM introduces support in the form of various applications or reports facilitating and accelerating interpretations of developing tasks. Using BIM technologies, you can more easily and quickly: analyze the cost, quantity of materials, implementation time, catch errors in the project, create an innovative construction, plan the construction, create a highly effective system, create a monitoring system in terms of safety, operation and operating cost planning. The BIM system motivates to create a system for monitoring the volume of a healthy environment for people and many other diagnostic reporting programs that will appear in a given volume on the market of information tools.

2. The analogy of the BIM system

Can we find analogous forms of integrated implementation processes in construction, yes, yes. In antiquity, no techniques were known to improve the creation of construction projects, there were no ways to reproduce documentation. Architect Djoser in Ancient Egypt, he kept the pyramid project in Sakkarze in his own head, and managed not only construction, but supplies of materials, work of quarries, movement of productive structures. He stated that in his own mind he focused the BIM project with the only attention that the costs of its implementation were very high in the aspect of safe human work inefficient and carrying high costs counted by a large number of human victims.

Steve Jobs, Apple's owner, said that the computer is for the human mind what the bike for the human body asked the question whether modern architects will control the entire construction process thanks to computers. BIM technology can be the source of any investment. At present, ArchiCAD is the most advanced program operating in BIM technology, being at the same time an open system for the solution of other existing companies that create software for construction.

3. Tasks and functioning of BIM

BIM technology is used to generate data on the design of construction and operation during the full cycle of operation. The BIM system allows all investment participants to have access to the same information through the interoperability of technology platforms. BIM technology is used to visualize the construction. BIM introduces support in the form of various programs or reports facilitating and accelerating the interpretation and collection and exchange of data by collaborating project developers. Working on 3D models, specialists are able to virtually check virtually all technical aspects of the planned implementation before the equipment starts work. BIM sets the stage of coordination of compliance and adjustment of all documentation to introduce changes in 2D. Currently, the software has been able to quickly develop simulations of different versions of the project in order to select the nearest effective expectation. Conceptual changes introduced in the project are applied to the 3D model automatically, where it is reflected in the quantitative reports and project documentation.

The variety of reports generated allows immediate correction of any project so that BIM technology is an ideal tool used in newly built facilities. This does not mean that it will not be useful in archiving historic buildings. Currently, digital technology creates an opportunity in BIM for this type of objects. In answer to the question, why should BIM answer that the information contained in the BIM model is not only geometric information about the object. This information can be the basis for analyzes related to objects of structural strength, construction technology, construction costs and analysis of the building in terms of the solutions related to energy and microclimatic evaluation and assessment of biological hazards, which will allow you to analyze the impact of factors material, physico-chemical and other decisive factors about the internal safety of space for human life. Collecting information on the quality of the rooms' cubature, where the assessment results from the ventilation parameters but also from the materials used and technology of use, cleanliness of the facility in connection with air movement, moisture and other physical and chemical factors shaping the work environment and human life. Effective management of premises in a facility and

related costs. BIM technology is a prerequisite for professional skills for designers, contractors and managers of completed investments. The use of a three-dimensional model is easier, safer and faster, in contrast to traditional methods of documenting building objects in a wide range.

The possibility of eliminating data covering the process of object implementation such as wastage of materials, exceeding construction costs indicates that implementing BIM into technology is a cost-effective process. It is only necessary to set out procedures in this area to quickly solve them and integrate into one highly-effective base and information flow system. facility. The key and effective for the BIM project is the choice of the parameter confirmed by practical implementation coupled with experience in the development of the BIM project. The purpose of building information modeling is to automate the process of project implementation and operation. Of course, you can assume that CAD is a kind of subset of BIM. Undoubtedly, paper documentation will be an important product of offices using BIM software, but their importance will be less and less useful. The most important component of BIM is information and the possibility of a quick feedback response of specialized users in the use of BIM tools. It is thanks to BIM technology that the multi-disciplinary design is the source of an organized and consistent stream of information flowing not only to the construction, but also to subcontractors, providing components for the whole. The BIM project will be a tool for direct control of investment implementation as a whole in the set time, which includes design companies and the industry related to construction. The future goal of BIM will be related to the design, construction and operation of investments in the age of capable computers gathers significant volumes of information. The Internet as a communication tool enables the management process at the building construction stage and during the subsequent operation of the facility.

At the moment, many of these mechanisms of the entire system revolve separately and independently. ArchiCAD software as an open source software operating in a committed BIM system can be effectively combined into one entity, which is the first stage of BIM absorption in construction.

4. Uses BIM tools must be preceded by effective teaching

In the authors' articles [4-6], they drew attention to the necessity of undertaking a task by preparing the human resources potential for the implementation of the BIM technology system in order to increase the efficiency, quality and safety of construction works. In her work, the author [4] carried out an analysis of the design concept for didactic programs dedicated to the education of students in higher education at the university level. The purpose of didactic programs is to develop structured knowledge and provide practical habits in the students' teaching process by learning interdisciplinary areas of knowledge developed on the basis of implemented projects in the process of preparing a dedicated course developed by students in the form of project tasks implemented using BIM tools based on knowledge and ability to use specialized software. The process of teaching in a high school assumes working out the habit of independent thinking in the area of connections of areas that make up the related BIM system. Teach and effectively solve tasks in a given group at a given stage of competences acquired on individual elements of studies at a higher school and later expanding at the stage of practical experience completed with a streamlining stage due to

assessment and approval in a given specialization of the BIM system. The authors point out that the didactic program should be constructed in such a way that the student mastered knowledge and skills for his chosen specialization resulting from industry software reflecting the task cycles in the design and implementation of the object and the life of the building comprising the following stages: development of the construction site, architectural concept design, architectural design, building design project, technology of works design, economic and cost project, organization of construction works design, industry projects - installation of electrical networks, plumbing, heating facility, gas installations, ventilation and air conditioning, communication installation, monitoring systems project, in addition, a detailed technological project working project, BIO project - safety and organization of works at the implementation stage, the BIOO project - safety and organization of operation object.

At present, the system of educating students at the Faculty of Civil Engineering is most advanced in mastering the skills of designing, developing architectural concepts and architectural design, selected elements of the structural design. The project of the technology of building construction projects with a cost estimate, implemented in the program standard based on more than 50 years of experience gained in the Polish construction industry including detailed cataloging of technological operations described by time, which allow you to specify in detail time expenditure and materials used for the construction of a given building. The mentioned normative material is a source for the development of programs implementing the BIM system. The catalogs of material inputs defining time expenditure are in constant evolutionary development, which results from the emergence of new tools, technology development, the emergence of new materials and system solutions to increase the efficiency of construction and industrial processes. The educational program in the field of education in the BIM system is still at the stage of implementing complementary software in pregnancy in order to achieve the set goals of increasing process transparency, shortening time expenditure, increasing quality, increasing safety and rational use of costs necessary for the implementation of a given construction task.

The computer and the internet are still in the process of evolution of these words at the beginning of the XXI century, said John Steele, he also said that the computer for the next 100 years will participate in the development process. The Internet is currently at a stage like the railway in 1850, it is just the beginning. Not all technologies have reached the 3rd or 4th development stage, eg the locomotive as the first stage of transport is dated to the beginning of the 19th century. The second stage is the introduction of a personal locomotive or car at the beginning of the 20th century. The changes that affect these constructions are improvements such as: more power, efficiency and the degree of automation. In the construction industry and in the BIM system, an important element of progress will be the introduction of external chips, which price is about 1 grosz (PL), will increase not only the efficiency of processes but also increase the level of intelligence and facility efficiency as a system [7]. Undoubtedly, this state of affairs should take into account the trend of software development created for the needs of BIM as an educational element and practical application aimed at increasing the efficiency and quality of construction projects.

5. Conclusions

Students in the learning process acquire knowledge and the ability to use AutoCAD by ArchiCAD with extensions in the field of industry software, in the area of technology and work organization, cost estimation of construction works, installation projects, working technological projects that verify the original design variants in terms of the analysis of effective design solutions for a given object.

An important element is the process of project evaluation and verification by specialized design offices employing specialists with permissions and the degree of BIM specialization, especially in the area of building safety assessment in all its aspects, mainly strength from various types of loads, including fire hazards.

The acquired skills of using specialized computer software after gaining a satisfactory level of competence on the basis of confirmed improvements introducing the work habit with a given type of program should be grounded through acquired skills in laboratories of specialized companies verifying practical competences with BIM.

Competence should be associated with the issuance of a certificate of skills acquired in practice in special BIM laboratories created at large construction companies or created by specialized government administration units.

Taking an internship by The established procedures after several years of practice in the BIM system can motivate highly-paid specialists in a given competence group. This approach will not only intensify the creation of a new tool and method that will contribute to significant savings and safety in construction.

Bibliography:

1. Foremny A.: Wykorzystanie BIM w fazie wykonawczej przedsięwzięć budowlanych. „Materiały Budowlane”. 496 (12), 2013. Wydawnictwo SIGMA-NOT Sp. z o.o.
2. Adam Glema, Buildingsmart Poland - Aktualności, buildingsmart.pl
3. BIM - building information modeling (modelowanie informacji o budynku) | BIM blog, www.bimblog.pl
4. Goldobina L.A.: Opyt wniedrenia BIM technologii pri podgotovkie budusch inzynierow, Materiały konferencji BIM: Information Modeling Bulding, FGBOU, SPBGASU, Sant Petersburg, 2018.
5. Lobanov E.Y.: Asobiennosti primienienia programy Grappisof + ArchiCAD w prepodavani architekturno-disainerskich projektow, Materiały konferencji BIM: Information Modeling Bulding, FGBOU, SPBGASU, Sant Petersburg, 2018.
6. Koroleva L.N., Mielnikova O.V.: BIM technologia w prepodavaniu, Materiały konferencji BIM: Information Modeling Bulding, FGBOU, SPBGASU, Sant Petersburg, 2018.
7. Michio K.: Fizyka przyszłości – nauka do 2100 roku, Warszawa, 2011.

3. MOŻLIWOŚCI ZASTOSOWANIA METABARKODOWANIA DNA (eDNA): PRZEGLĄD WYBRANYCH ŚRODOWISK

Monika Huse-Kutowska

Politechnika Bydgoska

Wydział Rolnictwa i Biotechnologii

Ul. Bernardyńska 6/8

85-029 Bydgoszcz

E-mail: monhus001@utp.edu.pl

1. Wstęp

Środowiskowe DNA (eDNA) opisuje materiał genetyczny obecny w próbkach środowiskowych takich jak osad, woda, i powietrze obejmujący całe komórki, zewnątrzkomórkowy DNA i potencjalnie całe organizmy [Ficetola, Miaud, Pompanon, Taberlet 2008]. eDNA pobiera się ze środowiska i można je konserwować, ekstrahować, amplifikować, sekwencjonować i następnie kategoryzować na podstawie jego sekwencji [Deiner i in., 2017]. eDNA może pochodzić ze skóry, śluzu, śliny, plemników, wydzielin, jaj, kału, moczu, krwi, korzeni, liści, owoców, pyłków i całych organizmów [Taberlet i in., 2012]. Produkcja eDNA jest uzależniona od biomasy, wieku, fizjologii i aktywności pokarmowej organizmów. Pomimo tego, że jest to stosunkowo nowa metoda uważa się, iż ma ogromny potencjał w monitoringu biologicznym. Konwencjonalne metody mają swoje ograniczenia, mogą powodować zaburzenia lub zniszczenie siedliska, mają ograniczoną możliwość określania liczby taksonów i mogą się opierać na metodach, w których trudno jest wykryć małe lub nieuchwytnie gatunki. eDNA może uzupełniać te metody poprzez analizę próbek o większej różnorodności i zwiększenie liczby wykrywanych gatunków. Dodatkowo metoda eDNA jest w stanie wykrywać rzadkie, zagrożone lub wskaźnikowe gatunki [Alsos i in., 2018]. Dodatkowo ma także zastosowanie w wykrywaniu gatunków inwazyjnych, monitorowaniu obecności gatunków rodzimych uważanych za wymarłe, gatunków zagrożonych lub występujących w małych zagęszczeniach. Ważnym ograniczeniem tej metody jest degradacja materiału genetycznego w środowisku, która ogranicza zakres badań, szczególnie w ciepłych, tropikalnych regionach. eDNA ma liczne zastosowania w ochronie, monitoringu i ocenie ekosystemów oraz w badaniach nad bioróżnorodnością. Metody w badaniach eDNA zostały ostatnio poszerzone o możliwość oceny całych społeczności na podstawie jednej próbki za pomocą tzw. metabarkodowania, które można precyzyjnie zdefiniować jako zastosowanie ogólnej lub uniwersalnej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) w próbkach DNA środowiskowego dowolnego pochodzenia, a następnie zastosowanie wysokoprzepustowego sekwencjonowania nowej generacji (NGS) w celu określenia składu gatunkowego próbki. Ekosystemowe zastosowania metabarkodowania eDNA mogą nie tylko opisywać społeczności i bioróżnorodność, ale także wykrywać interakcje i ekologię funkcjonalną w dużych skalach przestrzennych, choć może to być ograniczone fałszywymi odczytami z powodu zanieczyszczenia lub inne błędy [Bohmann i in., 2014]. Całościowe metabarkodowanie próbki środowiskowej zwiększa szybkość, dokładność i możliwość identyfikacji organizmów w próbce w porównaniu z tradycyjnymi metodami, ale musi być

ustandaryzowane i ujednolicone, integrując taksonomię i metody molekularne dla pełnego badania ekologicznego [Coissac i in., 2012]. Niniejszy artykuł ma na celu podsumowanie opublikowanych dotychczas badań nad zastosowaniem metabarkodowania eDNA w różnych środowiskach.

2. Material i metody

Metabarkodowanie eDNA zostało wykorzystane do badań w środowiskach morskich w szczególności w osadach morskich, które są niezwykle bogate w gatunki i odgrywają kluczową rolę w środowisku. Są wrażliwe na zakłócenia antropogeniczne, ale zostały słabo zbadane przy użyciu tradycyjnych metod gdyż opisanie gatunków występujących w osadach morskich jest trudne i rzadko wykonywane [Guardiola i in., 2015]. Metabarkodowanie osadu eDNA zostało wykorzystane w próbach opisanie środowiska morskiego społeczności eukariotycznych, które są słabo poznane pod względem taksonomicznym. Pawłowski i in. [2011] wykorzystali metabarkodowanie do zbadania głębinowego bogactwa eukariotycznego w osadach morskich i wykryli setki tysięcy taksonów na próbkę, zdominowane głównie przez bruzdnice, jeżowce, orzęski i euglenozoa. Ustalili, że dno głębinowe jest globalnym repozytorium DNA, opisując organizmy żyjące zarówno w osadach jak i w słupie wody, dzięki czemu oszacowali, iż jest to przydatna metoda do monitorowania zmian środowiskowych. Interpretacja danych eDNA z dna głębinowego była trudna ze względu na brak bezpośrednich danych obserwacyjnych, ale nadal uznano, iż oferuje ważne informacje na temat żywych organizmów morskich i możliwości badania pradawnego życia morskiego poprzez analizę głębin [Pawłowski i in., 2011]. Podobne badanie przeprowadzone zostało przez Guardiola i in. [2015] za pomocą metabarkodowania w osadach głębinowych gdzie zidentyfikowano ponad 1600 taksonów zdominowanych przez Metazoa, Alveolata, Stramenopiles i Rhizaria, z zauważalnymi różnicami między próbkami podstawowymi, w obrębie miejscowości i między strefami geograficznymi [Guardiola i in., 2015]. Guardiola i in. [2016]) również opublikował podobne badanie w następnym roku, odnajdując ponad 5500 nowych taksonów zdominowanych przez Metazoa, Alveolata, Rhizaria, Nematoda, Arthropoda i Annelida i odkrywając znaczące różnice między warstwami osadów, strefą, głębokością i sezonem poboru próbek. W tym samym roku Sinniger i in. [2016]) opublikowali badanie, w którym wykorzystali metabarkodowanie osadów eDNA do oceny głębinowych bentosów na różnych głębokościach i lokalizacjach. Lanzen i in. [2017] przetestowali zastosowanie metabarkodowania genomowego DNA uzyskanego z próbek gleby do określenia różnorodności i struktury zbiorowisk i społeczności mikrobentosowych eukariotów, stwierdzając, że głębokość sekwencjonowania i powtórzenia ekstrakcji są ważne dla optymalizacji szacunków różnorodności. Jednak dokładna liczba powtórzeń lub głębokość sekwencjonowania powinna się różnić w zależności od celu badania. Patrząc na bioróżnorodność morskich metazoanów, Fonseca et al. [2010] wykorzystali metabarkodowanie do analizy eDNA z osadu w Szkocji. Na podstawie tego badania określili bogactwo taksonomiczne możliwych do zidentyfikowania taksonów i próbowali opisać zakres niezidentyfikowanych drobnoustrojów. Stwierdzili, że ocena bioróżnorodności jest nastawiona na duże organizmy, co prowadzi do braku opisów dla milionów mikroskopijnych metazoa, która według szacunków obejmuje do 60% ogółu organizmów, które wykonują ważne zadania w ekosystemie morskim. Cowart i in. [2015] przetestowali wiarygodność

metabarkodowania, porównując go z morfologicznymi metodami identyfikacji bezkręgowców powiązanych z łąkami trawy morskiej. Ustalili, że metabarkodowanie umożliwiło im zidentyfikowanie większej różnorodności w podobnej przestrzeni badawczej. Badania te wskazały także na potrzebę optymalizacji biblioteki i procedur przed zastosowaniem przyszłych badań metabarkodowania eDNA gdyż 36% gatunków zidentyfikowanych za pomocą metabarkodowania nie było obecnych w bazie [Coward i in., 2015]. Aylagas i in. [2016] również porównali wyniki badań nad bioróżnorodnością makrobezkręgowców bentosowych o znanej taksonomii między różnymi źródłami DNA i różnymi warunkami amplifikacji. Ustalili, że metabarkodowanie było porównywalne z badaniami morfologicznymi, ale byli w stanie konsekwentnie zidentyfikować więcej taksonów makrobezkręgowców bentosowych niż metodami tradycyjnymi. Metabarkodowanie eDNA osadów morskich zostało również wykorzystane do zbadania rozmieszczenia różnorodności grzybów i potencjalnych czynników wpływających na ten rozkład [Li i in., 2016]. W badaniu tym zidentyfikowano 816 taksonów, 130 znanych rodzajów, 36 rzędów, 14 klas i 5 typów, z Ascomycota stanowiącą 72-79% wszystkich jednostek. Stwierdzono, że skład gatunkowy różnił się w zależności od regionów, gdzie najważniejszym czynnikiem rozmieszczenia zbiorowisk grzybów była temperatura [Li i in., 2016]. Metabarkodowanie osadów eDNA może szybko i dokładnie ocenić strukturę społeczności, stan bentosu oraz zachodzące zmiany w środowisku co czyni go obiecującą metodą monitorowania bioróżnorodności. Jednakże tego typu badania nadal wymagają integracji lub porównania z tradycyjnymi metodami, dopóki nie zostaną w pełni zoptymalizowane [Sinniger i in., 2016]. Oprócz metabarkodowania osadów można tę metodę zastosować do identyfikacji pobranych okazów, w szczególności organizmów o różnych formach w zależności od cyklu rozwoju, które w innym przypadku wymagałyby wysokiego poziomu wiedzy taksonomicznej w celu identyfikacji [Laroche i in., 2018]. Z próbek masowych zooplanktonu, Chain i in. [2016] odkryli około 400 rodzin metazoa, w tym ponad 30 wcześniej niezgłoszonych. Stwierdzono również, że społeczności zooplanktonu różnią się w czasie i przestrzeni w ramach badanego siedliska [Chain, Brown, MacIsaac, Cristescu, 2016]. Deagle i in. [2018] opublikowali badanie porównujące metabarkodowanie planktonu z identyfikacją morfologiczną. Ich badanie opierało się na wykorzystaniu rejestratorów planktonu, które od dziesięcioleci były używane do charakteryzowania różnorodności planktonu. Odkryli, że metabarkodowanie zwiększyło liczbę zidentyfikowanych gatunków i wykazało więcej detekcji w porównaniu do mikroskopii. Łącznie wyniki te wskazują, że potencjalne zastosowanie metabarkodowania ma ogromny potencjał, chociaż wymaga zintegrowania metod molekularnych z tradycyjnymi metodami morfologicznymi. Leray i Knowlton (2015) użyli metabarkodowania eDNA do analizy biofilmów w celu opisanie różnorodności i struktury zwierząt żyjących na rafach ostryg. Zidentyfikowali ponad 2000 jednostek taksonomicznych, ale tylko 11% można było dopasować do referencyjnych baz danych, a tylko 8% do poziomu. Pomimo problemów z identyfikacją do gatunku byli w stanie ustalić, że mniejsze organizmy były bardziej zróżnicowane, a nakładanie się przestrzenne pomiędzy stanowiskami było minimalne, co ilustruje użyteczność metody dla analizy obecności bądź nieobecności organizmów, a także oszacowanie względnych liczebności i kompleksowej analizy różnorodności na poziomie społeczności [Leontidou, 2018]. Wangenstein i in. [2018] opracowali protokół metabarkodowania DNA do charakteryzowania bioróżnorodności morskich społeczności przy

użyciu dwóch markerów molekularnych. Ustalili, że analizowane społeczności zawierały dużą ilość nieopisaną bioróżnorodności eukariotycznej, chociaż luki w referencyjnych bazach danych były powszechne, ale zazwyczaj stosowane do „rzadkich” taksonów obecnych w małej liczbie odczytów sekwencjonowania [Wangenstein, Palacín, Guardiola, Turon, 2018]. Metabarkodowanie próbek zostało również zastosowane do analizy obecności grup nicieni i okrzemek. Dell’Anno i in. [2015] porównali metabarkodowanie eDNA do danych morfologicznych nicieni i stwierdzono, że analizy pasowały tylko na poziomie rodziny ze względu na słabą rozdzielczość i niekompletne referencyjne bazy danych dla metodologii metabarkodowania. W przypadku okrzemek Rivera i in. [2018] badali zastosowanie metabarkodowania do analizy biofilmów z muszli żółwi morskich, aby wnioskować na temat przemieszczania się żółwi. Porównali metabarkodowanie i podejście morfologiczne i ustalili, że każda analiza skutkowałą innymi zbiorami okrzemek. Metabarkodowanie oparte na zbiorowiskach okrzemek było w stanie odróżnić poszczególne morza, z których pochodziły żółwie, ale było ograniczone przez referencyjne bazy danych, podczas gdy mikroskopia zapewniała bardziej ekologiczne informacje na temat żółwi morskich, dzięki czemu połączenie obu metod jest idealne do wykorzystania biofilmów do badania zachowania żółwi morskich [Rivera i in., 2018]. Badanie to ilustruje szeroki potencjał metabarkodowania eDNA ekosystemów, ponieważ może być stosowane nie tylko do monitorowania ekosystemów, ale także do analizy przemieszczania się większych kręgowców. Ogólnie rzecz biorąc, metabarkodowanie eDNA jest potężnym narzędziem badawczym pozwalającym na badania bioróżnorodności na dużą skalę, a wraz z rozbudową referencyjnych baz danych metoda będzie cały czas ulepszana. Jest ona solidną, szybką, obiektywną i przystępną cenowo metodą charakteryzowania złożonych społeczności dowolnej wielkości organizmów [Chain i in., 2016]. Metabarkodowanie próbek wody jest integralną częścią rozwoju metodologii biomonitoringu. Różnorodność mikroorganizmów morskich została oceniona przez Brannock i in. [2016], w którym do oceny mikroeukariotycznej zastosowano metabarkodowanie w różnych miejscach na szelfie kontynentalnym Alabamy. Odkryto, że skład społeczności korelował z zasoleniem, temperaturą i stężeniem krzemianu, a także różnił się w zależności od pory roku. Te informacje na temat różnorodności społeczności są ważne w badaniu ekosystemów morskich, które dzięki użyciu zaawansowanych metod molekularnych umożliwią uzyskanie pełniejszego zrozumienia [Brannock, Ortmann, Moss, Halanych, 2016]. Liczne są także badania z wykorzystaniem metabarkodów, które skupiają się wyłącznie na identyfikacji kręgowców z próbek wody morskiej. Badanie Thomsena i in. [2012] wykazuje potencjał metabarkodowania eDNA z wody morskiej w celu określenia bioróżnorodności ryb morskich w porównaniu do danych z tradycyjnych metod badania ryb. Udało im się pozyskać DNA z 15 gatunków ryb, w tym gatunków ważnych dla człowieka oraz gatunków rzadko widywanych tradycyjnie, a także 4 gatunki ptaków. Wykazali, że metabarkodowanie eDNA zidentyfikowało ten sam lub więcej gatunków niż tradycyjne pobieranie próbek. Dodatkowo odkryto fragmenty zdegradowanego DNA, które wskazywały na niedawną obecność szukanych gatunków. Kelly i in. [2014] przetestowali zdolność metabarkodowania eDNA do wykrywania gatunków ryb kostnych w sztucznym zbiorniku, gdzie odkryto korelację między liczebnością rang eDNA a biomasą gatunków. Udało im się również wykryć nierodzące gatunki używane jako pokarm. Skupili się także na opracowaniu prawdziwie uniwersalnego zestawu referencyjnego do identyfikacji ryb na poziomie gatunku za pomocą

metabarkodowania. Startery te zostały przetestowane w akwarium ze znanymi gatunkami, wykrywając 93,3% wszystkich obecnych gatunków (123 rodzajów i 59 rodzin) oraz wokół naturalnych raf koralowych wykrywając 232 gatunki (70 rodzin i 152 rodzaje), wykazując ich skuteczność i uniwersalne zastosowanie. Te startery były od tego czasu wykorzystywane w licznych badaniach nad metabarkodowaniem rybiego eDNA [Kelly, Port, Yamahara, Crowder, 2014]. Jedno z takich badań z wykorzystaniem tych starterów zostało opublikowane w 2017 roku przez Yamamoto i in. [2017], w którym oceniono i porównano zdolność metabarkodowania eDNA do ujawnienia struktury populacji ryb w wodach przybrzeżnych w 47 przestrzennie odrębnych stacjach w porównaniu do 14 lat typowych badań morfologicznych. Badanie metabarkodowania wykryło 128 gatunków, z których 62,5% było potwierdzonych tradycyjnymi metodami i 20 gatunków, których występowania się spodziewano, ale nigdy wcześniej nie zostały one udokumentowane, co wskazuje, że metoda metabarkodowania ma potencjał usprawnienia analiz ekosystemów morskich i badań społeczności ryb, zwłaszcza że ustalono, że metoda ta ma wyższy wskaźnik wykrywalności niż inne [Yamamoto i in., 2017]. Metabarkodowanie próbek wody z eDNA zostało również wykorzystane do opisu społeczności kręgowców. Li i in. [2016] przetestowali metabarkodowanie eDNA dla kręgowców morskich wzdłuż gradientu siedlisk i porównali wyniki z jednoczesnych badań wizualnych nurków. Celem było potwierdzenie wyników metabarkodowania, a przestrzennymi badaniami wizualnymi oraz ewentualnymi różnicami między siedliskami wskazujących na skład społeczności lokalnych. Stwierdzono, że metabarkodowanie jest w stanie wiarygodnie wykryć rzadkie gatunki pominięte w badaniach wizualnych, chociaż nie wszystkie gatunki zostały konsekwentnie wykryte za pomocą obu metod, co sugeruje, że obecne zastosowania metabarkodowania eDNA najlepiej nadaje się do uzupełniania tradycyjnych danych dla monitorowania dynamiki społeczności w czasie i przestrzeni [Li i in., 2016]. Lanzén i in. [2017] opublikowali badanie w których użyli metabarkodowania eDNA do scharakteryzowania morskich kręgowców w 10 lokalizacjach poprzez zbieranie próbek wody w powtórzeniach na wielu głębokościach. Udało im się zidentyfikować 7 rodzin, 3 podrodziny, 10 rodzajów i 72 gatunki z 33 unikalnych taksonów morskich kręgowców, z których wszystkie zamieszkiwały badany obszar. Odkryli również, że społeczności różniły się w zależności od głębokości pobierania próbek i między lokalizacjami pobierania próbek co wskazuje, że metabarkodowanie eDNA jest w stanie zapewnić dokładny spis społeczności kręgowców, a tym samym ma ogromny potencjał w biomonitoringu [Lanzén i in., 2017]. Porównano również skuteczność morskiego metabarkodowania eDNA między typami różnymi próbek. Dell'Anno i in. [2015] przeanalizowali zróżnicowanie taksonomiczne zarówno planktonicznych jak i bentosowych społeczności protistów w przestrzeni i czasie. Znaleźli różne składy gatunkowe w próbkach wody i osadów, a skład zbiorowisk różnił się w zależności od miejsca. Ustalili również, że należy wziąć pod uwagę sezonowość i że potrzeba wielu próbek z jednej lokalizacji, aby odpowiednio oszacować różnorodność i skład społeczności [Dell'Anno i in., 2015]. Wskazali też na potrzebę optymalizacji narzędzi pod kątem pożądanych grup gatunków. Ogólnie rzecz biorąc, metabarkodowanie morskich próbek eDNA jest nieinwazyjne, wydajne, opłacalne i czułe. Póki co idealnie uzupełnia inne metody monitorowania bioróżnorodności na potrzeby badań i zarządzania ekologicznego w dużej skali przestrzennej i czasowej. Metoda nadal wymaga optymalizacji, selekcji markerów, zapobieganiu wynikom fałszywym, ale rozwój

referencyjnych baz danych i odpowiednia optymalizacja mają ogromny potencjał w zakresie wyszukiwania docelowych taksonów. Metabarkodowanie wykorzystuje się też w badaniu wód słodkich. Fauna słodkowodna jest wrażliwa na zmiany środowiskowe, co czyni je doskonałymi wskaźnikami zdrowia ekosystemu, ale tradycyjne badania są pracochłonne, wymagają fizycznego schwytania osobników co często skutkuje niską wykrywalnością. Metabarkodowanie eDNA może również usprawnić badania bioróżnorodności wód słodkich.

3. Wyniki i dyskusja

Aby metabarkodowanie eDNA było metodą wiarygodną obecne oceny jakości ekologicznej musiałyby zostać w pełni ujednolicone i zoptymalizowane. Analizy te muszą być możliwe na dużą skalę, zwłaszcza biorąc pod uwagę różnice między metodami tradycyjnymi i molekularnymi. W celu odpowiedniej optymalizacji metody molekularne muszą być stosowane jednocześnie z istniejącymi systemami w kluczowych gradientach środowiskowych, które prawdopodobnie zostaną osiągnięte podczas opracowywania i testowania metod molekularnych w stosunku do tradycyjnych [Hering i in., 2018]. W związku z tym kompleksowy program monitorowania eDNA mógłby być możliwy w ciągu zaledwie kilku lat w różnych środowiskach i taksonach, zapewniając w ten sposób globalne ramy dla modelowania ekosystemów i funkcji informatywnych w celu decyzji zarządczych. Referencyjne bazy danych musiałyby zostać rozszerzone o możliwe do zidentyfikowania sekwencje dla całej docelowej bioróżnorodności. Szeroko rozpowszechnione wdrożenie programu przyniosłoby korzyści ze zoptymalizowanych metodologii gromadzenia i ekstrakcji eDNA, szczególnie w warunkach niemożliwej do pominięcia degradacji materiału genetycznego środowisku. Metabarkodowanie może uzupełnić kosztowne metody związane z analizą bioróżnorodności i w niektórych przypadkach nawet je zastąpić, zwłaszcza gdy metoda ta staje się coraz bardziej rozpowszechniona, a jej koszty spadają [Bohmann i in., 2014]. Wskaźniki ekologiczne mają zasadnicze znaczenie dla nauk o ochronie przyrody oraz dla pełnej oceny bioróżnorodności [Ji i in., 2013]. Chociaż metabarkodowanie eDNA nie może dostarczyć informacji na temat stanu zdrowia lub demografii populacji, to ma potencjał do oceny długoterminowych zmian w ekosystemach i lokalnych wymieraniach w czasie, w tym może być wykorzystane do modelowania wpływu zmian klimatu na populacje [Deiner i in., 2017].

4. Wnioski

Podsumowując potencjał metabarkodowania eDNA w badaniach biologicznych wydaje się niemal nieograniczony, ale technika ta wymaga analizy dostępnych publikacji naukowych, optymalizacji metod i współpracy naukowej. Wraz z optymalizacją postępu technologicznego i procedur metabarkodowanie prawdopodobnie stanie się podstawowym narzędziem dla wielu zadań naukowych nie tylko w monitorowaniu bioróżnorodności, ale także w wielu innych obszarach. Metabarkodowanie eDNA łączy kilka dziedzin oceny społeczności w różnych celach, od odbudowy ekosystemu po zdrowie człowieka, co czyni go niezwykle wszechstronnym i niezbędnym narzędziem dla przyszłości badań molekularnych.

Bibliografia:

1. Alsos I.G., Lammers Y., Yoccoz N.G., Jørgensen T., Sjögren P., Gielly L., Edwards M.E. (2018) Plant DNA metabarcoding of lake sediments: how does it represent the contemporary vegetation, *PLoS One*, 13, s. 195-203.
2. Aylagas E., Borja Á., Irigoien X., Rodríguez-Ezpeleta N. (2016). Benchmarking DNA metabarcoding for biodiversity-based monitoring and assessment, *Front. Mar. Sci.*, 3.
3. Brannock P.M., Ortmann A.C., Moss A.G., Halanych K.M. (2016). Metabarcoding reveals environmental factors influencing spatio-temporal variation in pelagic micro-eukaryotes, *Mol. Ecol.*, 25, s. 3593-3604.
4. Bohmann K., Evans A., Gilbert M.T.P., Carvalho G.R., Creer S., Knapp M., Yu D.W., (2014). Environmental DNA for wildlife biology and biodiversity monitoring, *Trends Ecol. Evol.*, 29, s. 358-367.
5. Chain F.J.J., Brown E.A., MacIsaac H.J., Cristescu M.E. (2016). Metabarcoding reveals strong spatial structure and temporal turnover of zooplankton communities among marine and freshwater ports, *Divers. Distrib.*, 22, s. 493-504.
6. Coissac E., Riaz T., Puillandre N. (2012). Bioinformatic challenges for DNA metabarcoding of plants and animals, *Mol. Ecol.*, 21, s. 1834-1847.
7. Cowart D.A., Pinheiro M., Mouchel O., Maguer M., Grall J., Miné J., Arnaud-Haond S. (2015). Metabarcoding is powerful yet still blind: a comparative analysis of morphological and molecular surveys of seagrass communities, *PLoS One*, 10, s. 1175-1189.
8. Deagle B.E., Clarke L.J., Kitchener J.A., Polanowski A.M., Davidson A.T. (2018). Genetic monitoring of open ocean biodiversity: an evaluation of DNA metabarcoding for processing continuous plankton recorder samples, *Mol. Ecol. Res.*, 18 (2018), s. 391-406.
9. Deiner K., Bik H.M., Mächler E., Seymour M., Lacoursière-Roussel A., Altermatt F. (2017) Environmental DNA metabarcoding: Transforming how we survey animal and plant communities, *Mol. Ecol.*, 26 (2017), s. 5872-5895.
10. Dell'Anno A., Carugati L., Corinaldesi C., Riccioni G., Danovaro R. (2015). Unveiling the biodiversity of deep-sea nematodes through metabarcoding: are we ready to bypass the classical taxonomy? *PLoS One*, 10, s. 1449-1459.
11. Ficetola G.F. , Miaud C., Pompanon F., Taberlet P. (2008). Species detection using environmental DNA from water samples, *Biol. Lett.*, 4, s. 423-425.
12. Fonseca V.G., Carvalho G.R., Sung W., Johnson H.F., Power D.M., Neill S.P., Packer M., Blaxter M.L., Lamshead P.J.D., Thomas W.K., Creer S. (2010). Second-generation environmental sequencing unmasks marine metazoan biodiversity, *Nat. Commun.*, s. 98-112.
13. Guardiola M., Uriz M.J., Taberlet P., Coissac E., Wangensteen O.S., Turon X. (2015). Deep-sea, deep-sequencing: metabarcoding extracellular DNA from sediments of marine canyons *PLoS One*, 10, s. 139-154.
14. Guardiola M., Wangensteen O.S., Taberlet P., Coissac E., Uriz M.J., Turon X. (2016). Spatio-temporal monitoring of deep-sea communities using metabarcoding of sediment DNA and RNA, *Peer Journal*, 4, s. 2807-2824.
15. Hering D., Borja A., Jones J.I., Pont D., Boets P., Bouchez A., (2018). Implementation options for DNA-based identification into ecological status assessment under the European Water Framework Directive, *Water Res.*, 138, s. 192-205.

16. Kelly R.P., Port J.A., Yamahara K.M., Crowder L.B. (2014), Using environmental DNA to census marine fishes in a large mesocosm, *PLoS One*, 9, s. 861-875.
17. Lanzén A., Lekang K., Jonassen I., Thompson E.M., Troedsson C., Wood S.A. (2017). DNA extraction replicates improve diversity and compositional dissimilarity in metabarcoding of eukaryotes in marine sediments, *PLoS One*, 12 (2017), s. 4392-4406.
18. Laroche O., Wood S.A., Tremblay L.A., Ellis J.I., Lear G., Pochon X. (2018). A cross-taxa study using environmental DNA/RNA metabarcoding to measure biological impacts of offshore oil and gas drilling and production operations, *Mar. Pollut. Bull.*, 127 (2018), s. 97-107.
19. Leontidou K., Vernesi C., Groeve J.D., Cristofolini F., Vokou D., Cristofori A. (2018). DNA metabarcoding of airborne pollen: new protocols for improved taxonomic identification of environmental samples, *Aerobiologia*, 34, s. 63-74.
20. Li W., Wang M.M., Wang X.G., Cheng X.L., Guo J.J., Bian X.M., Cai L. (2016). Fungal communities in sediments of subtropical Chinese seas as estimated by DNA metabarcoding, *Sci. Rep.*, 6, s. 2652-2668.
21. Pawlowski J., Christen R., Lecroq B., Bachar D., Shahbazkia H.R., Amaral-Zettler L., Guillou L. (2011). Eukaryotic richness in the abyss: insights from pyrotag sequencing, *PLoS One*, 6, s. 181-204.
22. Rivera S.F., Vasselon V., Jacquet S., Bouchez A., Ariztegui D., Rimet F. (2018). Metabarcoding of lake benthic diatoms: from structure assemblages to ecological assessment, *Hydrobiologia*, 807, s. 37-51.
23. Sinniger F., Pawlowski J., Harii S., Gooday A.J., Yamamoto H., Chevaldonné P., Cedhagen T., Carvalho G., Creer S. (2016). Worldwide analysis of sedimentary DNA reveals major gaps in taxonomic knowledge of deep-sea benthos, *Front. Mar. Sci.*, 3.
24. Taberlet P., Prud'homme S.M., Campione E., Roy J., Miquel C., Shehzad W. (2012) Soil sampling and isolation of extracellular DNA from large amount of starting material suitable for metabarcoding studies, *Mol. Ecol.*, 21, s. 1816-1820.
25. Thomsen P.F., Kielgast L., Iversen L.L., Møller P.R., Rasmussen M., Willerslev E. (2012). Detection of a diverse marine fish fauna using environmental DNA from seawater samples, *PLoS One*, 7, s. 417-432.
26. Wangenstein O.S., Palacín C., Guardiola M., Turon X. (2018). DNA metabarcoding of littoral hard-bottom communities: high diversity and database gaps revealed by two molecular markers, *Peer Journal*, 6, s. 4705-4716.
27. Yamamoto S., Masuda R., Sato Y., Sado T., Araki H., Kondoh M., Minamoto T., Miya M. (2017). Environmental DNA metabarcoding reveals local fish communities in a species-rich coastal sea, *Sci. Rep.*, 7, s. 40368.

4. MIKROBIOM ROŚLIN I JEGO MODULACJA: ANALIZA KORZYŚCI W OCHRONIE ROŚLIN

Monika Huse-Kutowska

Politechnika Bydgoska

Wydział Rolnictwa i Biotechnologii

Ul. Bernardyńska 6/8

85-029 Bydgoszcz

E-mail: monhus001@utp.edu.pl

1. Wstęp

Termin mikrobiom może być definiowany na różne sposoby. Przykładowo Bulgarelli i in. [2013] odnoszą się do mikrobiomu jako zbioru genomów drobnoustrojów w konkretnym środowisku. Społeczności mikrobiomu związane z rośliną mogą żyć, rozwijać się i wchodzić w interakcje z różnymi tkankami takimi jak korzenie, pędy, liście, kwiaty i nasiona [Haney i Ausubel, 2015]. Mikrobiom składa się z kilku różnych typów organizmów takich jak bakterie, grzyby, pierwotniaki, archeony i wirusy [Mueller i Sachsa, 2015]. Mikrobiomy roślin mogą odgrywać korzystną rolę chroniąc roślinę wobec potencjalnych patogenów, poprawiać wzrost, produktywność, a także korzystnie wpływać na możliwości adaptacyjne roślin [Berg, Rybakova, Grube, Köberl, 2016]. W szczególności uważa się, iż mikrobiom bakteryjny powoduje wiele korzystnych interakcji i jest ważny dla zrównoważonego rolnictwa dlatego skupia więcej uwagi w porównaniu z innymi grupami organizmów. Modulowanie mikrobiomu bakteryjnego i produkcja bioinokulantów umożliwia naukowcom korzystne wpływanie na rośliny poprzez ograniczenie wzrostu i działanie fitopatogenów oraz poprawę wzrostu i zdrowia roślin, tym samym potencjalnie ograniczając stosowanie nawozów chemicznych [Adesemoye i Kloepper, 2009]. Odpowiedni mikrobiom może promować wzrost roślin poprzez mechanizmy bezpośrednie lub pośrednie [Glick, 2012]. Krótko mówiąc bezpośredni wpływ na wzrost rośliny następuje gdy bakteria ułatwia pozyskiwanie niezbędnych składników odżywczych lub moduluje poziom hormonów w roślinie. Endofity bakteryjne zazwyczaj wspomagają przyswajanie pierwiastków takich jak azot, fosfor i żelazo, które są niezbędne dla rozwoju roślin [Calv, Watts, Kloepper, Torbert, 2017]. Modulacja poziomu hormonów może obejmować syntezę jednego lub więcej fitohormonów, auksyn, cytokinin i giberelin [Bhattacharyya, Garladinne, Lee, 2015]. Ponadto niektóre endofity mogą obniżać poziom etylenu. Pośrednia promocja wzrostu roślin występuje, gdy odpowiedni skład endofitów zmniejsza uszkodzenia roślin po zakażeniu patogenami, w tym szkodliwymi grzybami i bakteriami [Compant, Duffy, Nowak, Clément, Barka, 2005]. Mechanizmy obejmują syntezę i wydzielanie antybiotyków, proteaz, chitynaz, bakteriocyn, lipopeptydów oraz lotnych związków organicznych [Leclère i in., 2005]. Wymienione wyżej korzystne działania na rośliny sprawiają, że mikrobiom jest ważnym elementem wspomagającym roślinę w funkcjach fizjologicznych oraz w niektórych przypadkach mikrobiom jest podstawową częścią podstawowych procesów rozwoju roślin w tym we wzroście podstawowych organów takich jak korzeń w celu lepszego pozyskiwania składników odżywczych i wody [Gutiérrez-Luna i in., 2010].

2. Materiały i metody

Przeglądu dokonano na podstawie dostępnych artykułów w naukowych bazach bibliograficznych. Skupiono się na danych literaturowych potwierdzających korzystny wpływ mikrobiomu na rośliny. W roślinie można wyróżnić kilka stref gdzie drobnoustroje mogą wchodzić w interakcje z rośliną, mogą żyć na zewnątrz (ryzosfera), wewnątrz (endosfera) lub na roślinach (filosfera). Ryzosfera to część gleby, na którą wpływ mają korzenie roślin [Hartmann i in., 2008]. Ten mikroekosystem jest głównym regionem, w którym zachodzi wymiana związków i składników odżywczych między rośliną a mikroorganizmami glebowymi [Peiffer i in., 2013]. Strategia poprawy zdrowia i polepszenia wzrostu roślin obejmuje selekcję i modyfikację mikrobiomu ryzosfery [Chaparro i in., 2012]. Mikrobiom endosferyczny może być podzbiorem mikrobiomu ryzosfery [Germida i in., 1998]. Endosfera to wewnętrzne środowisko roślin, w którym występują endofity w tym bakterie, archeony, grzyby, wirusy, które zamieszkują, kolonizują roślinę i żyją bez wyrządzania jej szkód [Compant i in., 2010]. Istnieje wiele badań, które dotyczą kolonizacji roślin i ich wewnętrznych tkanek przez endofity. W pracy Santoyo i in. [2016] przedstawiono dostępne dane o różnych punktach wnikania zwracając uwagę, iż ryzosfera jest ważnym regionem wnikania drobnoustrojów w roślinę ze względu na jej charakter bogatego regionu w substancje odżywcze, a co za tym idzie wysoką koncentrację drobnoustrojów [Badri i Vivanco, 2009]. Są też inne obszary wnikania drobnoustrojów takie jak przetłoki, rany, pęknięcia i guzki. Endofity mogą być również dziedziczone przez transmisję wertykalną poprzez nasiona [Santoyo i in., 2016]. Niektórzy badacze sugerują, iż wewnętrzny mikrobiom roślin ma przewagę nad zewnętrznym z tym, że nie mają wpływu na warunki glebowe w tym na obecność drapieżników bakteryjnych. Ponadto proponowano, że komunikacja (chemiczna) jest bardziej efektywna wewnątrz tkanek rośliny [Ali i in., 2012], ponieważ niższe stężenia metabolitów wydzielanych przez endofityczne bakterie mogą wywierać większy wpływ na roślinę niż te wydzielane w otwartym środowisku takim jak ryzosfera, gdzie czynniki biotyczne oraz abiotyczne mogą przeciwdziałać i minimalizować ich działanie [Santoyo i in., 2016]. Na przykład syderofory pochodzenia bakteryjnego wydzielane w ryzosferze mogą zostać wychwycone i wykorzystane przez inne organizmy takie jak grzyby, które posiadają niespecyficzne transportery kompleksów siderofor-Fe [Philpott, 2006]. Część badań wykazało, że skład ryzosfery jest bardziej zróżnicowany niż endosfera. W badaniu z udziałem ryzosfery oraz endosferycznych genów z meksykańskich roślin pomidora łuskowego (*Physalis ixocarpa*) wykazano większą liczbę jednostek taksonomicznych (OTU) znalezionych w bibliotece referencyjnej ryzosfery w porównaniu ze strefą endosferyczną korzenia (tj. odpowiednio 86 vs. 17). Większość rodzajów występujących w ryzosferze, takich jak *Stenotrophomonas*, *Burkholderia*, *Bacillus* i *Pseudomonas* zostały również wykryte w tkankach wewnętrznych rośliny [Márquez-Santacruz i in., 2010]. Po wyizolowaniu i scharakteryzowaniu endofitów bakteryjnych na poziomie molekularnym z różnych upraw roślin *Physalis ixocarpa* wskazano na istnienie mikrobiomu rdzeniowego o korzystnych funkcjach w roślinach *Physalis ixocarpa*, które są dziedziczone z pokolenia na pokolenie. Prowadzono też liczne badania nad mikrobiomem filosfery gdyż próbuje się udowodnić ogromne znaczenie mikrobiomu filosfery dla biokontroli i promocji wzrostu roślin. Część badaczy uważa, iż dolistna mikrobiota wykazuje korzystne działanie porównywalne do obserwowanego dla drobnoustrojów ryzosferycznych

i endofitycznych [Lindow i Brandl, 2003]. Przykładowo wiele mikrobiomów ulistnionych może wiązać azot, co jest głównym mechanizmem dostarczania azotu roślinom rosnącym w tropikalnych wilgotnych ekosystemach [Abril i in., 2005]. Inne korzystne role mikroflory bytującej na roślinie polegają na tym, iż powierzchnia zewnętrzna stanowi pośrednią ochronę przed patogenami i jest odpowiedzialna za produkcję hormonów roślinnych. W związku z tym istnieje ewentualność, że mikrobiota liści może zostać wykorzystana do ograniczenia stosowania agrochemikaliów poprzez kontrolę patogenów liści i promowanie wzrostu roślin [Peñuelas i Terradas, 2014]. Potrzebne są jednak dodatkowe badania, aby uzyskać lepsze zrozumienie zasad ich funkcjonowania. Dlaczego jednak istnieje potrzeba modyfikowania mikrobiomu? Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą, każda roślina jaką kiedykolwiek badano jest ściśle związana z mikroorganizmami. Ponadto wiadomo, że wszystkie rośliny zawierają jako część ich wewnętrznego mikrobiomu organizmy endofityczne [Ryan i in., 2008]. Mikrobiom roślin składa się z aktywnych organizmów, które zmieniają fizjologię i wpływają na rozwój roślin oraz indukują systemy odporności na patogeny, a także mechanizmy tolerancji na różnego rodzaju stresy takie jak susza, zasolenie lub zanieczyszczenie gleb [Santoyo i in., 2017]. Takie funkcje nie są jednak realizowane przez „całość” mikrobiomu, ale przez jeden lub kilka gatunków poprzez wywołanie efektu addytywnego lub synergicznego między dwoma lub więcej szczepami [Rojas-Solís i in., 2016]. Dlatego tych kilka synergistycznych gatunków bakterii można wykorzystać do „wzmocnienia” lub aktywacji systemów obronnych w innych gatunkach roślin, które są podatne na niektóre patogeny lub czynniki abiotyczne, takie jak zasolenie, a także w ramach innych zastosowań takich jak bioremediacja gleby lub zwiększenie plonu owoców [Yuan i in., 2016]. Różne rośliny mogą mieć różne zdolności tolerancji na stresy biotyczne i abiotyczne, wzrost na różnych szerokościach lub wysokościach, odporność na gleby ubogie w składniki odżywcze, gdzie w wielu przypadkach ich mikrobiom pozwala im na przetrwać w trudnych warunkach [Santoyo i in., 2017]. Przedmiotem zainteresowań ze strony badaczy jest przeniesienie tych zdolności na rośliny, którym ich brakuje w tym do biokontroli potencjalnych patogenów [Yuan i in., 2016]. Metody lokalizacji endofitów możemy sklasyfikować jako metody ilościowe i jakościowe (wizualne). Metody ilościowe pozwalają nam określić rzeczywistą liczbę komórek zasiedlających daną tkankę. Metody te obejmują qPCR (który zwykle obejmuje amplifikację określonych regionów genomowych, takich jak międzygenowe regiony 16S-23S rRNA) [Avilés-García i in., 2016] w celu wykrycia obecności endofitów na poziomie pojedynczej komórki. Metody wizualne obejmują śledzenie GFP (zielone białko fluorescencyjne) z hybrydyzacją in situ z fluorescencją i fuzją genów z β -glukuronidazą (GUS) [Avilés-García i in., 2016]. Zaletą takich metod jest możliwość określenia konkretnej lokalizacji na poziomie tkanki, a nawet typu komórki lub strefy międzykomórkowej. Technika PCR pozwala na określenie lokalizacji interesującego nas endofitu na poziomie tkanek. Istnieją różne strategie zaszczepiania mikroorganizmami w celu modulacji ich mikrobiomu. Jedną z możliwości jest inokulacja szczepów zewnętrznych z gleb masowych lub ryzosferycznych, które mogą zmienić strukturę społeczności drobnoustrojów. W półnaturalnych warunkach, Chihaoui i in. [2015] przeanalizowali efekt zaszczepienia *Phaseolus vulgaris* przez *Agrobacterium* sp. 10C2 na powstawanie brodawek, wzrost roślin i mikrobiom ryzosfery. Endofit, który pierwotnie bytował w roślinie nie powodował powstawania brodawek i był niepatogenny. Inokulacja szczepem 10C2 promowała znaczny wzrost liczby brodawek i biomasy roślinnej. Fasola,

która została wyprodukowana w ten sposób wykazała znaczny wzrost zawartości fosforu, polifenoli i flawonoidów oraz całkowitej zdolności antyoksydacyjnej. Aby ocenić wpływ szczepu 10C2 na mikrobiom zastosowano amplifikację metodą PCR. Piętnaście dni po zaszczepieniu szczepem 10C2 zanalizowano strukturę bakteryjną społeczności i wykazano, iż uległa zmianie w glebie ryzosferowej. Zauważono wzrost następujących gatunków bakterii: *Bacillus licheniformis*, *Bacillus pumilus*, *Paenibacillus koreensis* oraz rodzaje *Arthrobacter*, *Microbacterium*, *Actinomyces*. Warto zauważyć, że takie grupy bakterii są powszechnie znane jako promotory wzrostu roślin [Santoyo i in., 2012]. Autorzy tego badania wywnioskowali, że szczep 10C2 pozytywnie wpłynął na ryzosferę poprzez stymulację gatunków bakterii znanych ze swoich zdolności do pobudzania wzrostu roślin. Jest niewiele badań na temat interakcji między ryzosferą a endosferą roślin wolno rosnących na przykład takich jak storczyki. Jednakże, degradacja środowisk naturalnych takich jak lasy, ograniczyła naturalne siedliska tych roślin, a zatem podjęto kilka próby ich ratowania. Częściowo już wcześniej poznano powiązania mikoryzowe storczyków, jednakże niedawne badanie [Pavlova i in., 2017] wykazało, że inokulacja takimi gatunkami bakterii jak *Pseudomonas fluorescens* i *Klebsiella oxytoca* zwiększa adaptację, kiełkowanie i zdolność wzrostu storczyków. W tym badaniu autorzy zastosowali kolonizację nasion, sadzonek i korzeni storczyka epifitycznego przez *P. fluorescens* i *K. oxytoca*. Rojas-Solis i in. [2018] zgłosili korzystny wpływ dwóch szczepów endofitów tj. *Pseudomonas stutzeri* E25 i *Stenotrophomonas maltophilia* CR71. Większą skuteczność wykazano gdy oba szczepy były koinokulowane do ryzosfery sadzonek pomidora (*Lycopersicon esculentum* i *Saladette*) w porównaniu do pojedynczego zaszczepienia. Zaobserwowano lepsze działanie pobudzające wzrost roślin. Niektóre rośliny są naturalnie odporne na niektóre patogeny, podczas gdy inne mogą być bardzo wrażliwe. Roślina lecznicza Manuka (*Leptospermum scoparium*) pochodząca z Nowej Zelandii, wytwarza olejki przeciwdrobnoustrojowe, które są skuteczne przeciwko chorobotwórczej bakterii *Pseudomonas syringae*. Dlatego Wicaksono i in. [2017] chcieli sprawdzić czy ten efekt biokontroli może zostać przeniesiony poprzez zaszczepienie *Actinidia deliciosa* (owoc kiwi) endofitami bakteryjnymi z *L. scoparium*. W tym eksperymencie zaszczepiono trzy endofityczne szczepy z rodzaju *Pseudomonas*, które pierwotnie wyizolowano z *L. scoparium*. Szczepom udało się przetrwać w *Actinidia deliciosa* nadając odporność na infekcję *P. syringae*. W ten sposób wykazano, iż zdolności przeciwdrobnoustrojowe wywierane przez endofityczne bakterie mogą być przenoszone na inne rośliny podatne na atak patogenów.

3. Wnioski i dyskusja

Można wnioskować, iż mikrobiom roślinny i zwierzęcy może pełnić podobne funkcje takie jak udział we wchłanianiu składników odżywczych, modulowanie ekspresji genów, działając biokontrolnie na patogeny i ogólnie poprawiając wzrost i zdrowie [Hacquard i in., 2015]. Mikrobiom roślinny, obejmuje nie tylko zbiorowiska bakteryjne, ale także kilka innych organizmów, takich jak wirusy, archea, grzyby lub nicienie, które mają istotny wpływ na biologię gospodarza. Społeczności drobnoustrojów są bardzo aktywne i wpływają na metabolizm i fizjologię roślin. Niektóre drobnoustroje są w stanie skolonizować wewnętrzne tkanki roślin i w związku z tym modyfikować mikrobiom, który może być dziedziczony w kolejnych pokoleniach roślin. Wielopokoleniowe dziedziczenie składników genomu

endofitycznego w roślinach jest jednym z wyzwań związanych ze stosowaniem endofitów. Inżynieria mikrobiomu może mieć znaczący wpływ na produkcję rolną [Mitter i in., 2017]. Dlatego modulacja mikrobiomu w kierunku pożądanых cech jest bardzo ważnym obszarem badawczym. Istotne jest też poznanie roli interakcji między wieloma czynnikami biotycznymi i abiotycznymi w ekosystemach takich jak ryzosfera czy endosfera (Santoyo i in., 2017). Do stymulacji mikrobiomu należy wyszukiwać wysoce konkurencyjne organizmy o dobrych zdolnościach kolonizacyjnych [Rojas-Solís i in., 2016]. Te gatunki mogą mieć przewagę nad innymi organizmami ponieważ muszą konkurować o składniki odżywcze, wypierając inne organizmy, aby przetrwać w środowisku tak wymagającym jak ryzosfera. Wyszukanie odpowiednich organizmów, które przełamią bariery komórki roślinnej, a także skolonizują tkanki i będą wytwarzały związki, które pozytywnie zmodulują fizjologię lub genetykę roślin jest na pewno bardzo trudnym zadaniem. Póki co istnieje ograniczona liczba badań z zakresu inżynierii mikrobiomu listowia lub filosfery [Wu i in., 2013]. Jednym z głównych wyzwań w tym zakresie to wpływ czynników abiotycznych lub środowiskowych, które mogą znacząco modulować bioróżnorodność filosfery [Santoyo i in., 2017]. Wiadome jest, iż w pierwszej kolejności jest kolonizowana filosfera, ale intencją jest, aby takie szczepy w dalszym etapie kolonizowały wewnętrzne tkanki rośliny. Celem modulacji jest modyfikowanie wewnętrznego mikrobiomu tak, aby korzystne efekty tych modyfikacji były transgeneracyjne. Bodenhausen i in. [2014] stwierdzili, że genotyp rośliny może modyfikować mikroflorę liści. Tak więc dwa mutanty *Arabidopsis thaliana*, w genach *acs2* i *pec1*, wpływających na tworzenie kutykuli wykazały wyraźne zmiany w różnorodności mikroorganizmów filosfery w porównaniu z rośliną typu dzikiego. W celu dalszego poznania korzystnego wpływu endofitów na rośliny konieczne jest prowadzenie analiz i dalszych badań naukowych w tym kierunku.

Bibliografia:

1. Abril A.B., Torres P.A, Bucher., E.H., (2005). The importance of phyllosphere microbial populations in nitrogen cycling in the Chaco semi-arid woodland, *J. Trop. Ecol.*, 21, s. 103-107.
2. Adesemoye A.O., Kloepper J.W. (2009). Plant-microbes interactions in enhanced fertilizer-use efficiency, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 85, s. 1-12.
3. Ali S., Charles T.C., Glick B.R. (2012). Delay of flower senescence by bacterial endophytes expressing 1-aminocyclopropane-1-carboxylate deaminase, *J. Appl. Microbiol.*, 113, s. 1139-1144.
4. Avilés-García M.E., Flores-Cortez I., Hernández-Soberano C., Santoyo G., Valencia-Cantero E., (2016). La rizobacteria promotora del crecimiento vegetal: *Arthrobacter agilis* UMCV2 coloniza endofíticamente a *Medicago truncatula* *Revista Argentina de Microbiología*, 48, s. 342-346.
5. Badri D.V., Vivanco J.M. (2009). Regulation and function of root exudates, *Plant Cell Environ.*, 32, s. 666-681.
6. Berg G., Rybakova D., Grube M., Köberl M. (2016). The plant microbiome explored: implications for experimental botany, *J. Exp. Bot.*, 67, s. 995-1002.

7. Bhattacharyya D., Garladinne M., Lee Y.H. (2015). Volatile indole produced by rhizobacterium *Proteus vulgaris* JBS202 stimulates growth of *Arabidopsis thaliana* through auxin, cytokinin, and brassinosteroid pathways, *J. Plant Growth Regul.*, 34, s. 158-168.
8. Bodenhausen N., Bortfeld-Miller M., Ackermann M., Vorholt J.A., (2014). A synthetic community approach reveals plant genotypes affecting the phyllosphere microbiota, *PLoS Genet.*, 10, s.1004-1022.
9. Bulgarelli D., Schlaeppi K., Spaepen S., Ver Loren van Themaat, Schulze-Lefert P. (2013), Structure and functions of the bacterial microbiota of plants, *Annu. Rev. Plant Biol.*, 64, s. 807-838.
10. Calvo P., Watts D.B., Kloepper J.W., Torbert H.A. (2017). Effect of microbial-based inoculants on nutrient concentrations and early root morphology of corn (*Zea mays*), *J. Plant Nutr. Soil Sci.*, 180, s. 56-70.
11. Chaparro J.M., Sheflin A.M., Manter D.K., Vivanco J.M.,(2012). Manipulating the soil microbiome to increase soil health and plant fertility, *Biol. Fert. Soils*, 48., s. 489-499.
12. Chihaoui S.A., Trabelsi D., Jdey A., Mhadhbi H., Mhamdi R., (2015). Inoculation of *Phaseolus vulgaris* with the nodule-endophyte *Agrobacterium* sp. 10C2 affects richness and structure of rhizosphere bacterial communities and enhances nodulation and growth, *Arch. Microbiol.*, 197, s. 805-813.
13. Compant S., Duffy B., Nowak J., Clément C., Barka E.A. (2005). Use of plant growth-promoting bacteria for biocontrol of plant diseases: principles, mechanisms of action, and future prospects, *Appl. Environ. Microbiol.*, 71, s. 4951-4959.
14. Compant S., Clément C., Sessitsch A., (2010). Plant growth-promoting bacteria in the rhizo- and endosphere of plants: their role, colonization, mechanisms involved and prospects for utilization, *Soil Biol. Biochem.*, 42, s. 669-678.
15. Germida J.J., Siciliano S.D., Freitas J.R., Seib A.M., (1998). Diversity of root-associated bacteria associated with fieldgrown canola (*Brassica napus* L.) and wheat (*Triticum aestivum* L.), *FEMS Microbiol. Ecol.*, 26, s. 43-50.
16. Glick B.R., The enhancement of plant growth by free-living bacteria (1995). *Can. J. Microbiol.*, 41, s. 109-117.
17. Gutiérrez-Luna F.M., López-Bucio J., Altamirano-Hernández J., Valencia-Cantero E., de la Cruz H., Macías-Rodríguez L. (2010). Plant growth-promoting rhizobacteria modulate root-system architecture in *Arabidopsis thaliana* through volatile organic compound emission *Symbiosis*, 51, s. 75-83.
18. Hacquard S., Garrido-Oter R., González A., Spaepen S., Ackermann G., Lebeis S., McHardy A.C., (2015). Microbiota and host nutrition across plant and animal kingdoms *Cell Host Microbe*, 17, s. 603-616.
19. Haney C.H., Ausubel F.M. (2015). Plant microbiome blueprints, *Science*, 349, s. 788-789.
20. Hartmann A., Rothballer, Schmid M., Hiltner L., (2008). Pioneer in rhizosphere microbial ecology and soil bacteriology research *Plant Soil*, 312, s. 7-14.
21. Lindow S.E., Brandl M.T., (2003). Microbiology of the phyllosphere, *Appl. Environ. Microbiol.*, 69, s. 1875-1883.
22. Leclère V., Béchet M., Adam A., Guez J.S., Wathélet B., Ongena M., Jacques P. (2005). Mycosubtilin overproduction by *Bacillus subtilis* BBG100 enhances the organism's antagonistic and biocontrol activities, *Appl. Environ. Microbiol.*, 71, s. 4577-4584.

23. Márquez-Santacruz H.A., Hernandez-Leon R., Orozco-Mosqueda Ma del C., Velazquez-Sepulveda I., Santoyo G., (2010). Diversity of bacterial endophytes in roots of Mexican husk tomato plants (*Physalis ixocarpa*) and their detection in the rhizosphere Genet. Mol. Res., 9, s. 2372-2380.
24. Mitter B.N., Pfaffenbichler R., Flavell S., Compant L., Antonielli A., Petric A., Sessitsch A., (2017). A new approach to modify plant microbiomes and traits by introducing beneficial bacteria at flowering into progeny seeds, Front. Microbiol., 8, s. 11.
25. Mueller U.G., Sachsa J.L. (2015). Engineering microbiomes to improve plant and animal health, Trends Microbiol., 23, s. 606-617.
26. Pavlova A.S., Leontieva M.R., Smirnova T.A., Kolomeitseva G.L., Netrusov A.I., Tsavkelova E.A., (2017). Colonization strategy of the endophytic plant growth promoting strains of *Pseudomonas fluorescens* and *Klebsiella oxytoca* on the seeds, seedlings and roots of the epiphytic orchid, *Dendrobium nobile* Lindl, J. Appl. Microbiol., 123 (1), s. 217-232.
27. Peiffer J.A., Spor A., Koren O., Jin Z., Tringe S.G., Dangl J.L., Ley R.E. (2013). Diversity and heritability of the maize rhizosphere microbiome under field conditions, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 110, s. 6548-6553.
28. Peñuelas J., Terradas J., (2014), The foliar microbiome, Trends Plant Sci., 19, s. 278-280.
29. Philpott C.C. (2006). Iron uptake in fungi: a system for every source, Biochimica et Biophysica Acta (bba)-Mol. Cell Res., 1763, s. 636-645.
30. Rojas-Solís D., Zetter-Salmón E., Contreras-Pérez M., del Carmen Rocha-Granados M., Macías-Rodríguez L., Santoyo G., (2018). *Pseudomonas stutzeri* E25 and *Stenotrophomonas maltophilia* CR71 endophytes produce antifungal volatile organic compounds and exhibit additive plant growth-promoting effects, Biocatal. Agric. Biotechnol., 13, s. 46-52.
31. Ryan R.P., Germaine K., Franks A., Ryan D.J., Dowling D.N., (2008). Bacterial endophytes: recent developments and applications, FEMS Microbiol. Lett., 278, s. 1-9.
32. Santoyo G., Moreno-Hagelsieb G., Orozco-Mosqueda Ma del C., Glick B.R. (2016). Plant growth-promoting bacterial endophytes, Microbiol. Res., s. 92-99.
33. Wicaksono W.A., Jones E.E., Casonato S., Monk J., Ridgway H.J., (2017). Biological control of *Pseudomonas syringae* pv. *actinidiae* (Psa), the causal agent of bacterial canker of kiwifruit, using endophytic bacteria recovered from a medicinal plant, Biol. Control, 116, s. 103-112.
34. Wu J., Wang Y., Lin X., (2013). Purple phototrophic bacterium enhances stevioside yield by *Stevia rebaudiana* Bertoni via foliar spray and rhizosphere irrigation, PLoS One, 8, s. 67644.
35. Yuan Z., Druzhinina I.S., Labbé J., Redman R., Qin Y., Rodriguez R., Lin F., (2016). Specialized microbiome of a halophyte and its role in helping non-host plants to withstand salinity, Sci. Rep., 6, p. 32467.

5. BIOLOGICZNE ŚRODKI OCHRONY ROŚLIN

Jakub Kordaczuk

Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej

Wydział Biologii i Biotechnologii

Ul. Akademicka 19

20-033 Lublin

Streszczenie: Biopestycydy stanowią dużą grupę środków ochrony roślin stosowanych na szeroką skalę w rolnictwie. W skład biopreparatów wchodzi szereg grup mikroorganizmów- wirusy, bakterie i grzyby, a także nicienie. Oprócz skutecznej ochrony roślin, biopestycydy posiadają wiele zalet- nie zanieczyszczają środowiska, ich produkcja jest prosta i nie wymaga dużych nakładów finansowych. *Bacillus thuringiensis* to Gram-dodatnia laseczka wytwarzająca endospory. Bakteria ta zasiedla szereg nisz ekologicznych, m.in. glebę, wodę czy powierzchnię roślin. Szczep *B. thuringiensis* ten wykazuje wysoką patogenność względem owadów, nicieni, roztoczy i pierwotniaków. Chorobotwórczość *B. thuringiensis* związana jest z wytwarzaniem toksyn krystalicznych Cry i Cyt oraz czynników wirulencyjnych - białka Vip, β -egzotoksyny, proteiny P20, chitynazy i proteiny Sip. Właściwości te sprawiają, że szczep ten jest świetną alternatywą wobec insektycydów chemicznych. Preparaty owadobójcze zawierają najczęściej spory i kryształy bakterii. Ze względu na fakt, że formy przetrwalne *B. thuringiensis* mogą wytwarzać formy wegetatywne, chorobotwórcze dla człowieka, istnieje konieczność ich eliminacji z biopestycydów. Rośliny modyfikowane genetycznie są zdolne do indukcji oporności na owadzie białka Cry, co skutecznie utrudnia walkę z insektami. Istnieje potrzeba, poszukiwania nowych szczepów *B. thuringiensis*, które będą użyteczne w produkcji biopestycydów, skuteczniejszych w stosunku do preparatów dostępnych na rynku.

1. Wstęp

Owady stanowią najliczniejszą grupę zwierząt, zdolną do zasiedlania wszystkich typów środowisk lądowych. Organizmy te mają olbrzymie znaczenie przyrodnicze- wśród nich należy wyróżnić zarówno te o znaczeniu pożytecznym jak i szkodnik. W ostatnich kilkudziesięciu latach poważny problem stanowią patogeny atakujące rośliny. Problem ten wydaje się szczególnie poważny szczególnie w kontekście stale wzrastającej liczby ludności na świecie, zmian klimatycznych, a także pogłębiających się nierówności gospodarczych pomiędzy państwami wysoko rozwiniętymi a krajami trzeciego świata.

2. Chemiczne środki ochrony roślin.

W kontekście zwalczania patogenów roślinnych przełomowe okazało się opracowanie chemicznych środków ochrony roślin- pestycydów. Pojawienie się skutecznej broni przyczyniło się do zwiększenia plonów, a także podwyższenia jakości życia w krajach tropikalnych, najbardziej dotkniętych plagami owadów niszczących ubogie plony [Boczek, 1990; Kisiel i Kępczyńska, 2017]. Dopiero kilkanaście lat od rozpowszechnienia i niekontrolowanego stosowania pestycydów, zaczęto prowadzić badania skupiające się na analizie poziomu nagromadzenia substancji chemicznych we wszystkich niszach ekologicznych, a także kolejnych ogniwach łańcucha pokarmowego. Istotną wadą pestycydów jest także nabywanie odporności przed owady, wynikająca z eliminowania w pierwszej kolejności osobników najmniej odpornych i krzyżowania tych najsilniejszych, co

w efekcie prowadzi do powstania populacji odpornej na dany insektycyd [Boczek, 1990]. Zwiększenie świadomości społecznej, a także zauważalne negatywne skutki wynikające ze stosowania chemicznych środków ochrony roślin, sprawiły że wiele krajów wprowadziło ograniczenia ich użytkowania. Wiele jednostek badawczych skupiło się na poszukiwaniu alternatywnych metod ochrony roślin, opracowując metody biologicznych, ograniczający liczbę szkodników i choroby roślin wykorzystując żywe mikroorganizmy i ich metabolity wtórne [Melo, Soccol i Soccol, 2016].

3. Bakterie stosowane jako biologiczne środki ochrony roślin.

Bakterie, wykorzystane jako naturalne środki ochrony biologicznej muszą dysponować mechanizmami i czynnikami wirulencyjnymi, skutecznie zwalczającymi patogeny roślinne [Santos i in. 2019]. W oparciu o stopień zjadliwości bakterii, sposób infekowania i szerokości spektrum organizmów żywicielskich dokonano podziału tych mikroorganizmów na trzy główne grup:

- bakterie obligatoryjne, zdolne do infekowania jednego patogennego gatunku owadów i hodowane tylko na pożywkach naturalnych,
- bakterie fakultatywne, zabijają owady przy pomocy enzymów i hodowane na pożywkach sztucznych,
- bakterie potencjalne, zdolne do infekowania owadów i namnażania się w ich organizmie co w konsekwencji prowadzi do zabicia patogenów. Możliwe jest ich namnażanie na pożywkach sztucznych [Cieplewska, Kordan i Sądej, 2001; Kisiel i Kępczyńska, 2017].

Ze względów ekonomicznych na skalę przemysłową najczęściej stosowanymi bakteriami są te zaliczane do fakultatywnych i potencjalnych [Cieplewska, Kordan i Sądej, 2001; Konecka, Kaznowski i Baranek, 2011].

4. *Enterobacteriaceae* i *Bacillaceae* – rodziny bakterii wykorzystywane do tworzenia biopestycydów

4.1 *Enterobacteriaceae*

Rodzinę *Enterobacteriaceae* tworzą Gram- ujemne bakterie jelitowe o kształcie pałeczek, niesporulujące, fermentujące glukozę i tworzące kwas. Bakterie zdolne są także do produkcji chitynaz mogą być przydatne w opracowaniu bezpiecznych biopestycydów [Frederiksen i in. 2015; Santos i in. 2019]. Chitozany to enzymy zdolne do hydrolizy głównego składnika budulcowego ciała owadów, co skutecznie wpływa na zahamowanie ich rozwoju. Pomimo, że do syntezy chitynaz najczęściej wykorzystywane są grzyby -szczególnie te atakujące owady, istnieje coraz więcej doniesień traktujących o wykorzystaniu chitynaz bakteryjnych, szczególnie ze względu na łatwość prowadzenie hodowli bakteryjnych w warunkach laboratoryjnych. [Aggarwal i in. 2015; Kisiel i Kępczyńska, 2017] Szczególnie interesującym szczepem bakteryjnym wykorzystywanych w produkcji biopestycydów jest *Serratia marcescens*. Bakteria posiada zdolność do zabijania owadów w szerokim zakresie temperatur 5-40 C i dużym zakresie pH 5-9. Bakteria ta jest zdolna do wytwarzania trzech enzymów hydrolitycznych: DNazy, żelatynazy i lipazy [Frederiksen i in. 2015]. Należy jednak zwrócić uwagę, że bakteria ta może okazać się groźna dla człowieka, powodując

oportunistyczne zakażenia układu moczowego, ran i zakażeń pooperacyjnych. *Serratia marcescens* zdolna jest do zakażenia stonki ziemniaczanej, chrabąszcza majowego a także innych żukowatych wyrządzających szkody w gospodarstwach rolnych [Kisiel i Kępczyńska, 2017].

4. 2 *Bacillaceae*

Rodzinę *Bacillaceae* tworzą Gram- ujemne pałeczki należące do bakterii tlenowych lub względnie beztlenowych. Rodzina ta charakteryzuje się różnorodnością genetyczną, a co za tym idzie zróżnicowaniem fizjologicznym i metabolicznym. Bakterie należące do rodziny *Bacillus* są izolowane są z gleby, wód słodkich i słonych, przewodu pokarmowego zwierząt i żywności [Cieplewska , Kordan i Sądej, 2001].

4.2.1 *Bacillus thuringiensis*- przyczyny toksyczności

Gatunek *Bacillus thuringiensis* zdolny jest do wytwarzania zróżnicowanych czynników wirulencyjnych pozwalający na skuteczne zabijanie bezkręgowców. W okresie sporulacji w komórce bakteryjnej powstaje jeden lub kilka białkowych kryształów zawierających nieaktywne formy δ -endotoksyn- białek Cry i Cyt [Melo, Soccol i Soccol, 2016]. Białka Cry wykazują toksyczne działanie względem wąskiej grupy gatunków owadów. Do grupy tej zalicza się δ -endotoksyny o masie 60-130kDa. W ich strukturze wyróżnić należy pięć niezmiennych regionów. Ze względu na kryterium toksyczności wobec określonych rzędów owadów wśród białek Cry wyróżnia się 4 klasy:

Klasa Cry I- białka toksyczne wobec łuskooskrzydłych

Klasa Cry II- toksyczne wobec motyli i muchówek

Klasa Cry III- toksyny działające bólczo na chrząszcze

Klasa Cry IV- białka toksyczne wobec dwuskrzydłych [Hofte i Whiteley, 1989]

W grupie białek Cyt wyróżnić należy białka krystaliczne o aktywności cytolitycznej. Masa cząsteczkowa tych białek Cyt wynosi 25-30 kDa, a spektrum działania jest dużo większe w stosunku do białek z rodziny Cry. Całą grupę δ -endotoksyn podzielono na klasy A, B, C oraz a,b,c według kryterium kolejności występowania jednostek aminokwasowych [Bravo i inni, 2013]. Ponadto poszczególne szczepy *B. thuringiensis* produkują także inne substancje, których działania może okazać się szkodliwe wobec owadów. Do tego typu cząsteczek zaliczyć należy hemolizynę i β - toksynę. *B. thuringiensis* zdolny jest także do syntezy turycyny, która posiada właściwości bakteriobójcze względem Gram-dodatnich i Gram-ujemnych bakterii glebowych [Melo, Soccol i Soccol, 2016; Jouzani i in. 2017].

Jedną z największych zalet stosowanie *B. thuringiensis* jest możliwość wymiany genów kodujących białka krystaliczne pomiędzy różnymi szczepami. Umożliwia to tworzenie nowych szczepów o dowolnych cechach, przeznaczonych do walki z określonymi gatunkami owadów. Rekombinacja DNA *B. thuringiensis* prowadzona z wykorzystaniem bakteriofagów a także procesów koniugacji pozwoliły na łatwe przenoszenie genów kodujących toksyczne białka pomiędzy różnymi bakteriami- między innymi *Bacillus cereus* [Cannon, 2000]. Nie zawsze metody inżynierii genetycznej gwarantują sukces przeprowadzonych zmian genetycznych. Do najczęstszych problemów należy niestabilność plazmidów i bakteriofagów a także niekontrolowany wzrost aktywność białek krystalicznych w nowym podgatunku bakterii [Aggarwal i in. 2015; Séralini, Cellier i de Vendomois, 2007].

Toksyny *B. thuringiensis* mogą powodować zabijanie niektórych owadów z rzędu Lepidoptera [motyle], Diptera [muchówki], Coleoptera [chrząszcze]. Białka Cry mogą także okazać się toksyczne dla wybranych nicieni, roztoczy i pierwotniaków [Frederiksen i in. 2015]. Selektywność działania *B. thuringiensis* sprawiła, że bakteria ta stała się jednym z najczęściej wybieranych organizmów stosowanych do produkcji biopestycydów. Produkcja biopreparatu zawierającego spory i kryształy *B. thuringiensis* jest około czterdziestokrotnie tańsza niż pestycydu chemicznego [Melo, Soccol i Soccol, 2016]. Aktualnie preparaty zawierające spory i kryształy *B. thuringiensis* są najczęściej stosowanymi wśród biologicznych środków ochrony roślin. Rocznie do celów ochrony upraw wykorzystuje się $2,3 \times 10^6$ kg biopreparatów [Konecka, Kaznowski i Baranek, 2011].

4.2.2 Mechanizm zakażenia owadów

Kryształy bakteryjne spożywane są przez owada z pokarmem. Pod wpływem zasadowego środowiska panującego w jelicie środkowym owada następuje rozpuszczenie kryształów białkowych i uwolnienie protoksyn, które ulegają aktywacji do formy czynnej- delta- toksyny [Santos i in. 2019]. Aktywne toksyny przyłączają się do receptorów błon komórek epitelialnych jelita owada. Białka Cry wbudowują się w błony enterocytów, oligomeryzują i tworzą kanały. W wyniku napływania jonów z wodą do wnętrza komórki, dochodzi do jej pęcznienia i ostatecznie lizy. W przypadku częściowej odporności owada na δ -endotoksynę, po uszkodzeniu jelita, z form przetrwalnikowych rozwijają się bakterie, prowadząc do ogólnego zakażenia organizmu owada, a następnie paraliżu, zaprzestania żerowania i śmierci [Bravo i inni, 2013; Knowles, 1994].

4.3 Rośliny transgeniczne wykorzystujące geny *Bacillus thuringiensis*

W 1996 roku po raz pierwszy wprowadzono na rynek rośliny transgeniczne zawierające geny kodujące syntezę toksyn Cry. Geny *Bacillus thuringiensis* zostały użyte w transformacji ponad 25 różnych gatunków roślin uprawnych i drzew. Na udaną ekspresję genów w transformowanych roślinach ma wpływ wiele czynników- zarówno genetycznych [w którym miejscu w genomie umieszczono pożądaną gen] a także od czynników środowiskowych [jakość pola uprawnego, wiek rośliny] [Konecka, Kaznowski i Baranek, 2011].

Wprowadzenie roślin zmodyfikowanych genetycznie redukuje koszty i stanowi przyjazny dla środowiska sposób zwalczania szkodników. Wybrane źródła donoszą, że transgeniczne uprawy mogą przyczyniać się do mniejszego rozprzestrzeniania się mykotoksyn powodujących nowotwory wątroby u ludzi [Ibrahim i Shawer, 2014; Konecka, Kaznowski i Baranek, 2011].

Zwiększająca się udział roślin zmodyfikowanych genetycznie może prowadzić do powstania odporności u owadów na białka Cry. Prawdopodobieństwo pojawienia się oporności u owadów na białka Cry wytwarzane przez rośliny zmodyfikowane jest większe niż na insektycydy zawierające kryształy *B. thuringiensis*. Rośliny transgeniczne mogą wywierać ciągłą presję selekcyjną na populacje owadów wymuszając na nich szybszą adaptację do nowych warunków środowiskowych [Cannon, 2000; Ibrahim i Shawer, 2014].

Korzyści wynikające z zastosowania toksyn *B. thuringiensis* zarówno jako insektycydów, jak i w roślinach transgenicznych są ogromne. Zapewniają one zarówno zyski

ekonomiczne wynikające ze zwiększenia plonów, jak i przyczyniają się do ochrony środowiska ograniczając użycie chemicznych pestycydów [Aggarwal i in. 2015; Cannon, 2000]. Oprócz oczywistych zalet musimy również monitorować wpływ roślin *B. thuringiensis* na środowisko naturalne aby zapobiec budowaniu odporności przez szkodniki i zabijaniu gatunków endemicznych niebędących zagrożeniem upraw [Cannon, 2000].

5. Podsumowanie

Biopestycydy stanowią dobrą alternatywę dla powszechnie stosowanych związków chemicznych. Biologiczne środki ochrony roślin, zawierające wirusy, bakterie lub grzyby, a także substancje aktywne izolowane z tych organizmów lub ze środowiska. Bakterie, wykorzystane jako naturalne środki ochrony biologicznej muszą dysponować szeregiem mechanizmów i czynnikami wirulencji, które pozwolą im prowadzić efektywną walkę z patogenami roślinny. *Enterobacteriaceae* i *Bacillaceae* to najczęściej wykorzystywane rodziny bakterii do tworzenia biopestycydów. Chorobotwórczość *Bacillus thuringiensis* związana jest z wytwarzaniem toksyn krystalicznych Cry i Cyt oraz licznych czynników wirulencji - białka Vip, β -egzotoksyny, proteiny P20, chitynazy i proteiny Sip. Preparaty owadobójcze stworzone na bazie *B. thuringiensis* zawierają najczęściej spory i kryształ bakterii. Istnieje możliwość wykorzystania genów *B. thuringiensis* roślinach zmodyfikowanych genetycznie czyniąc je odpornymi na szereg patogenów. W takim przypadku toksyny, występują wyłącznie we wnętrzu roślin, wpływając jedynie na owady, które żywią się tkankami roślinnymi. Poprzez powiązanie ekspresji genów kodujących toksyny z genami specyficznymi dla konkretnych tkanek można doprowadzić do wytwarzania toksyn jedynie w wybranych tkankach. Pomimo opracowania skutecznych preparatów ochrony biologicznej, patogeny ciągle dostosowują się do zmieniających warunków środowiska nabywając odporność na powszechnie stosowane produkty. Sytuacja ta zmusza naukowców do poszukiwania nowych naturalnych związków biologicznie aktywnych, które będą skuteczne wobec szerokiego spektrum patogenów.

Bibliografia:

1. Aggarwal C, Paul S, Tripathi V, Paul B, Khan MA. [2015] Chitinolytic activity in *Serratia marcescens* (strain SEN) and potency against different larval instars of *Spodoptera litura* with effect of sublethal doses on insect development. *BioControl*, 60, 631–640.
2. Boczek J. (1990) Owady i ludzie, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
3. Bravo A, Gómez I, Porta H, García-Gómez BI, Rodriguez-Almazan C, Pardo L, Soberón M. (2013) Evolution of *Bacillus thuringiensis* Cry toxins insecticidal activity. *Microb Biotechnol.* 6[1]:17-26.
4. Cannon R. (2000) Bt transgenic crops: Risks and benefits, *Integrated Pest Management Reviews* 5: 151–173.
5. Cieplewska D, Kordan B, Sądej W. (2001) Szkodniki roślin uprawnych. Wydawnictwo Uniwersytetu Warmińsko Mazurskiego, Olsztyn.
6. Frederiksen RF, Paspaliari DK, Larsen T, Storgaard BG, Larsen MH, Ingmer H, Storgaard BG, Larsen MH, Ingmer H, Palcic MM, Leisner JJ. (2013) Bacterial chitinases and chitin-binding proteins as virulence factors. *Microbiology*, 159, 833–847.

7. Hofte H, Whiteley HR. (1989) Insecticidal crystal proteins of *Bacillus thuringiensis*. *Microbiological Reviews* 53, 242-255.
8. Ibrahim RA, Shawer DM. (2014) Transgenic *Bt*-Plants and the Future of Crop Protection [An Overview], *International Journal of Agricultural and Food Research*, Vol. 3 No. 1, 14-40.
9. Jouzani GS, Valijanian E, Sharafi R. (2017) *Bacillus thuringiensis*: a successful insecticide with new environmental features and tidings. *Appl Microbiol Biotechnol*. 101[7]:2691-2711.
10. Kisiel A, Kępczyńska E. (2017) Chitynazy bakteryjne i ich wykorzystanie w biotechnologii, *Post mikrobiol.*, 56,3, 306-315.
11. Knowles BH. (1994) *Mechanism of action of Bacillus thuringiensis insecticidal delta-endotoxins*. *Advances in Insect Physiology*. 24:275–308.
12. Konecka E, Kaznowski A, Baranek J. (2011) Wykorzystanie bakterii *Bacillus thuringiensis* do produkcji bioinsektycydów., *Post mikrobiol.*, 50, 4, 303-311.
13. Melo AL, Soccol VT, Soccol CR. (2016) *Bacillus thuringiensis*: mechanism of action, resistance, and new applications: a review. *Crit Rev Biotechnol*. 36[2]:317-26.
14. Santos MS, Dias NP, Costa LL, De Bortoli CP, Souza EH, Ferreira Santos AC, De Bortoli SA, Polanczyk RA. (2019) Interactions of *Bacillus thuringiensis* strains for *Plutella xylostella* (L.) (Lepidoptera: Plutellidae) susceptibility. *J Invertebr Pathol*. 168:107255.
15. Séralini GE, Cellier D, de Vendomois JS. (2000) *New analysis of a rat feeding study with a genetically modified maize reveals signs of hepatorenal toxicity*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol*. 52 (4): 596–602.

6. MOŻLIWOŚCI ADAPTACYJNE I PROBLEMATYKA KONSERWATORSKA ZABYTKOWYCH BUDYNKÓW DWORCÓW KOLEJOWYCH NA PRZYKŁADZIE DWORCA W TUCHOLI

Agnieszka Myk, Klaudia Szóstak

Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich w Bydgoszczy

Wydział Budownictwa, Architektury i Inżynierii Środowiska

Koło Naukowe Historii Architektury i Konserwacji „Echinus”

Al. prof. S. Kaliskiego 7, 85-796 Bydgoszcz

E-mail: myk.szostak.utp@gmail.com

1. Wstęp

Rozwój komunikacji samochodowej i powietrznej w II poł. XX w. przyczynił się do zmniejszenia atrakcyjności kolei jako środka transportu. Liczba pasażerów zaczęła się drastycznie zmniejszać, a niedawno wybudowane dworce pustoszeć. Doprowadziło to do degradacji budynków związanych z koleją. Stosunkowo dobrze zachowane obiekty otrzymywały nowe funkcje, niezwiązane z kolejnictwem. Zjawisko to występowało również na terenach dawnego zaboru pruskiego. Rozwój połączeń kolejowych przypadał tu od około poł. XIX w. i przysłużył się rozwojowi gospodarczemu omawianych obszarów. Tuchola dzięki rozkwitowi szybszego transportu międzymiastowego stała się ważnym centrum tkactwa. Sprzyjało to nie tylko rozwojowi gospodarczemu, ale również demograficznemu. W okresie międzywojennym miasto dalej rozrastało się, a II wojna światowa chwilowo zatrzymała ten progres. Transport kolejowy był nieustannie wykorzystywany, lecz w 1990 roku został znacznie zaniedbany¹. Brak modernizacji starych obiektów sprawił, że utrzymywanie w całości budowli kolejowych stało się nieopłacalne. Przez to wykorzystywane są one tylko w minimalnym zakresie i podlegają dalszej degradacji. Problem ten zauważyło Ministerstwo Infrastruktury i w 2008 roku opracowało “Master plan dla transportu kolejowego w Polsce do 2030 r.” i sukcesywnie, od 2009 roku wprowadza go w życie. Główne założenia to m.in. podniesienie rangi transportu kolejowego, wyższy standard podróży, atrakcyjność finansowa oraz dostęp dla osób niepełnosprawnych. Przekształceniom nie podlegają jedynie same dworce, ale również infrastruktura kolejowa, tabor kolejowy oraz tereny wokół obiektów².

2. Materiały i metody

2.1. Badania historyczne³

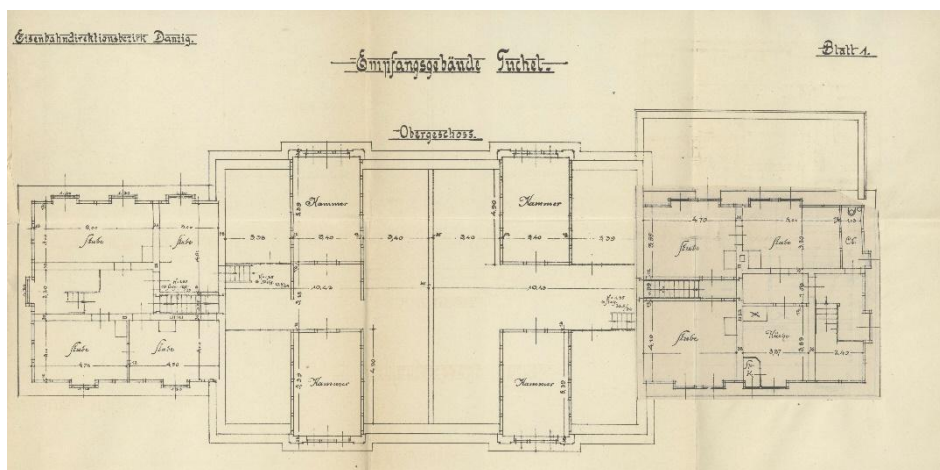
Rozwój przemysłu tkackiego oraz wzrost liczby ludności w Tucholi na przełomie XIX i XX wieku przyczynił się do powstania na początku XX wieku linii kolejowej nr 241, która łączyła Tucholę z Pruszczem Bagienicą i dalej z Koronowem. W związku z budową nowego

¹ Master plan dla transportu kolejowego w Polsce do 2030 roku. Załącznik do Uchwały Rady Ministrów z 2008 roku, str. 11.

² Master plan dla transportu kolejowego w Polsce do 2030 roku. Załącznik do Uchwały Rady Ministrów z 2008 roku, str. 9-10).

³ Na podstawie badań wykonanych na zajęciach z „Projektowania konserwatorskiego” pod kier. dr A. Furmanka

połączenia komunikacyjnego w marcu 1911 roku powstał projekt nowego dworca kolejowego w Tucholi – „Budynek recepcji”⁴, który został zatwierdzony w całości do 1914 roku przez „Królewską Dyрекcję Kolei”⁵. Nowy budynek został zlokalizowany w odległości ok. 1000 metrów na północny – zachód od istniejącego ówczesnie dworca z 1883 roku i tym samym wyparł go z użycia. Większość dworców powstałych na początku XX wieku była zaprojektowana zgodnie ze wzornikami i modą panującą na poszczególnych terenach. Natomiast obiekt w Tucholi został specjalnie zaplanowany przez architekta jako gmach łączący dwie funkcje: reprezentacyjną (jako wizytówka miasta) i użyteczną (dla mieszkańców, którzy coraz częściej podróżowali koleją). Budynek został wykonany z czerwonej palonej cegły w stylu neorenesansowym, posiada elementy historyzujące, jak na przykład sploty wolutowe, czy nawiązanie do łuku triumfalnego przy wejściu. Obiekt jest pokryty dachem wielospadowym, którego środkowa część jest czterospada, a boczne mansardowe. Bryła budynku jest symetryczna, a jej centralna część posiada dwukondygnacyjne piętro z poddaszem oraz po dwa pseudoryzality zakończone półokręgiem na dwóch przeciwnych elewacjach. Natomiast boczne części są lustrzanymi odbiciami i posiadają parter oraz dwie kondygnacje na poddaszu. Patrząc od strony torowiska, symetria budynku została zaburzona poprzez prostopadłościenną, parterową bryłę z osobnym wejściem, która pełni rolę nastawni. Ciekawym zabiegiem wprowadzonym do budynku dworca, było zaprojektowanie w przyziemiu pomieszczenia obsługującego pocztę kolejową. Jednak rola poczty szybko malała i do II połowy XX wieku w pomieszczeniu zamurowano drzwi wejściowe i zastąpiono je oknem. Na parterze zaprojektowano również takie pomieszczenia jak: bagażownia, pomieszczenie z kasami, poczekalnia z podziałem na 1 i 2 oraz 3 i 4 klasę wraz ze wspólnym stołem barowym oraz lokal gastronomiczny. Na piętrze zlokalizowano izby dla pracowników kolei, a w piwnicy pomieszczenia związane z dyrekcją kolejnictwa, pomieszczenia techniczne, a także pomieszczenia związane z działalnością usługi gastronomicznej np. magazyn piwa, chłodnia.

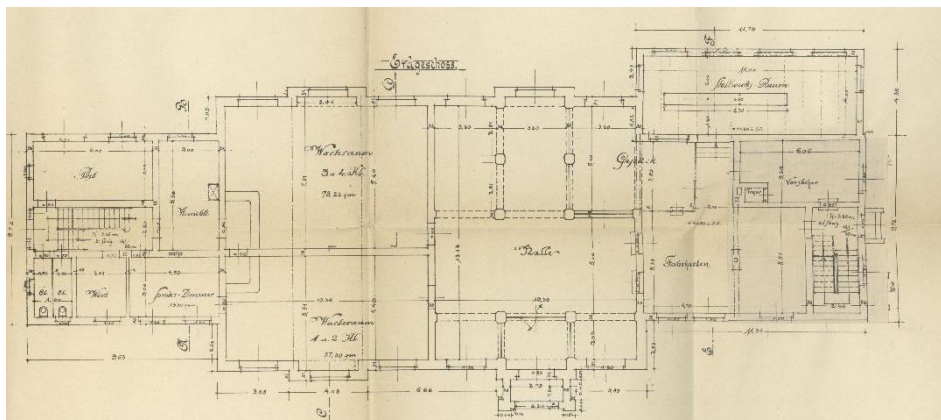


Rysunek 1. Rzut piętra „Budynku Recepcji” w Tucholi

Źródło: Archiwum Państwowe w Bydgoszczy. Skan wykonano z Akt miasta Tucholi, sygn. 1614.

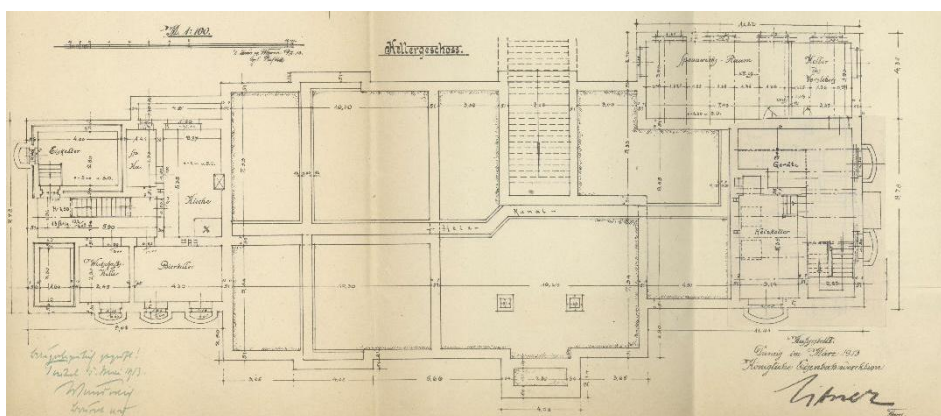
⁴ Z niem. „Königliche Eisenbahndirection”. Informacja zgodnie z zapisem widniejącym na oryginalnym projekcie Budynku recepcji w Tucholi.

⁵ Informacja zgodnie z zapisem widniejącym na oryginalnym projekcie Budynku recepcji w Tucholi.



Rysunek 2. Rzut parteru „Budynku Recepcji” w Tucholi

Źródło: Archiwum Państwowe w Bydgoszczy. Skan wykonano z Akt miasta Tucholi, sygn. 1614.



Rysunek 3. Rzut piętra „Budynku Recepcji” w Tucholi

Źródło: Archiwum Państwowe w Bydgoszczy. Skan wykonano z Akt miasta Tucholi, sygn. 1614.

2.2. Stan zachowania i nowe funkcje gmachu dworca

Obiekt podczas ponad 100 lat swojego funkcjonowania ulegał wielu przebudowom, które nie zaburzyły znacząco jego pierwotnej bryły. Niektóre zmiany wprowadzone w zabytku nie zostały ucztyelnione zgodnie ze sztuką konserwacji i adaptacji zabytków. Budynek nadal pełni swoją nadrzędną funkcję – dworca kolejowego. Na parterze znajduje się poczekalnia dla podróżnych z przelotowym przejściem w kierunku peronów. W miejsce dawnych kas biletowych powstały toalety. Ówczesna bagażownia stała się magazynem, a jej funkcję przejęły szafki znajdujące się w głównej hali. Poczekalnie z podziałem na klasy zostały połączone w jedną powierzchnię zajętą przez bawialnię dla dzieci. Część zachodnią parteru wraz z nastawnią zajmują pomieszczenia związane z kolejnictwem, a wschodnią lokale usługowe, w których m.in. funkcjonuje zakład fryzjerski i pomieszczenia socjalne. Dawniej funkcjonowało tu zaplecze lokalu gastronomicznego oraz poczta. Poddasze budynku nie jest użytkowane. Niegdyś mieszkalne izby zostały przekształcone na 3 mieszkania, które powoli zostawały wysiedlane. Do ostatecznego spustoszenia poddaszy doszło po pożarze strychu. Nieużywane powierzchnie ulegały dewastacji. Obecnie potencjał zabytku nie jest w pełni wykorzystywany, pomimo prac przeprowadzonych w 2019 roku. Skupiły się one głównie na obszarze wokół obiektu: stworzeniu parkingu oraz atrakcyjnego placu przed

dworcem. Sam budynek odświeżono, przeprowadzono bieżące prace konserwatorskie, dodano toalety publiczne dostępne z głównej hali, a ona sama została odnowiona.

Budynek dworca, zgodnie z założeniem projektanta, jest obiektem, który wyróżnia się na tle miasta Tucholi. Doskonale wpisuje się w otoczenie oraz pamięć mieszkańców. Znajduje się na wielu historycznych fotografiach oraz stanowi wizytówkę miasta dla wielu turystów odwiedzających Tucholę. Połączenie kolejowe dla którego został zaprojektowany nie funkcjonuje już od wielu lat, jednak z uwagi na linię kolejową łączącą Tucholę z dwoma większymi ośrodkami miejskimi – Bydgoszczą oraz Chojnicami, dworzec nadal pełni swoją funkcję. Najliczniejszą część podróżnych stanowią uczniowie, którzy dojeżdżają do szkół średnich znajdujących się na terenie Tucholi. Oprócz nich wśród pasażerów można zauważyć studentów, a także osoby starsze, dla których podróż pociągiem jest dobrym rozwiązaniem w przypadku wizyty u lekarza specjalisty w innym mieście. Dużą część podróżnych stanowią także mieszkańcy okolicznych wsi – Cekcyna, Żalna, którzy przyjeżdżają do stolicy Borów Tucholskich na zakupy lub w celach rekreacyjnych. Utrudnieniem, z którym muszą borykać się podróżni jest brak kasy biletowej w obecnym budynku dworca. Na przestrzeni lat funkcja ta została zastąpiona przez biletomat, który znajduje się na jednym z peronów, nie spełnia on jednak swojej funkcji, bardzo często ulega awarii, a starsze osoby mają problemy z jego obsługą. Sam budynek, pomimo że jest obiektem reprezentacyjnym oraz wpisuje się w historię miasta i lokalnej społeczności, nie jest w pełni wykorzystany. Duża część obiektu jest obecnie wyłączona z użytkowania, wyczuwalny jest też brak wielu pożytecznych funkcji, które niegdyś znajdowały się w budynku, ale z upływem czasu z nich zrezygnowano.



**Rysunek 4. Pocztówka z 1916 r. ukazująca budynek dworca kolejowego w Tucholi
Widok od strony torowiska**

Źródło: Polska-org.pl, <https://polska-org.pl/7765237,foto.html?idEntity=7765206> (06.08.2021 r.).



Rysunek 4. Zdjęcie dworca kolejowego w Tucholi z 2020 roku – widok na elewację frontową

Źródło: Zdjęcie autorskie z 15.11.2020 r.

3. Wyniki i dyskusja

Wiele dworców powstałych na terenie dawnego zaboru pruskiego obecnie jest poddawanych rewitalizacji. Obiekty w wyniku przebudowy zachowują swoją nadrzędną funkcję jaką pełnią od wielu lat lub otrzymują nowe funkcje, które wynikają z obecnych zapotrzebowań mieszkańców poszczególnych miejscowości. Wśród przykładów rewitalizacji dworców kolejowych należy wyróżnić: dworzec w Malborku, dworzec Toruń Główny oraz dworzec w Rumi.

Dworzec kolejowy w Malborku powstał 1890 roku na planie wydłużonego prostokąta w stylu neogotyckim. W 2010 roku rozpoczęto prace remontowe na zewnątrz jak i wewnątrz budynku. Przeprowadzono szereg zabiegów, dzięki którym dworzec odzyskał dawny blask. Odnowiono wszystkie, elewacje zachowując historyczne elementy, takie jak ślady po kulach z II wojny światowej, odrestaurowano zabytkowe drzwi, a także poddano renowacji okna zewnętrzne. Odrestaurowano także polichromie - herby w hallu głównym oraz zrekonstruowano dekoracje i złączenia zabezpieczając je lakierem ogniochronnym. W dawnej restauracji oraz sali kolumnowej oczyszczono i zrekonstruowano zabytkową boazerię. Prace remontowe przeprowadzono także w budynku toalety publicznej, która jest również wpisana do rejestru zabytków. Oprócz prac konserwatorskich w budynku dworca, nadano mu nowe funkcje. Na parterze powstała nowa poczekalnia dla podróżnych, kasy biletowe, restauracja, a także lokal usługowy, w którym znajduje się apteka. Piętro budynku zostało przeznaczone pod działalność hotelu, a piwnica jest przestrzenią magazynową. Całe założenie jest także przystosowane do potrzeb osób niepełnosprawnych. Omawiany budynek jest przykładem obiektu, w którym zachowano główną funkcję jaką pełnił od początku powstania, a także

wprowadzono nowe funkcje, które mają służyć przede wszystkim podróżnym odwiedzającym Malbork w celach turystycznych.

Budynek dworca kolejowego na stacji Toruń Główny został zbudowany w 1873 roku. Jest to dworzec typu "wyspowego" co oznacza, że tory kolejowe przebiegają po obu jego stronach. W lutym 2014 roku rozpoczęto prace związane z rewitalizacją obiektu. Odtworzono pierwotną elewację budynku poprzez usunięcie farby i odsłonięcie zabytkowej cegły. Wewnątrz budynku przeprowadzono szereg wyburzeń, powstały nowe ruchome schody, a także szyby windowe. Na parterze znajdują się kasy biletowe, przestrzeń komunikacyjna dostosowana do potrzeb osób z niepełnosprawnościami, a także restauracja i kawiarnia. Piętro budynku zostało w całości przeznaczone pod działalność handlową z lokalami do wynajęcia. W budynku dawnej poczty zaprojektowano salę konferencyjną oraz hostel z 56 miejscami noclegowymi o standardzie turystycznym. Rewitalizacja dworca objęła także teren znajdujący się w pobliżu obiektu. Na peronach powstały przeszkolone azyle dla podróżnych, które mają chronić przed niekorzystnymi czynnikami atmosferycznymi. Zmodernizowano również istniejące zadaszenia znajdujące się przy peronach, a także rozbudowano przejście podziemne. Wokół dworca powstały nowe miejsca parkingowe dla samochodów osobowych oraz rowerów. Rewitalizacja dworca w Toruniu odnosi się do nadania mu nowej funkcji, niezależnej od pierwotnego przeznaczenia obiektu, ponieważ lokale usługowe, do wynajęcia, znajdujące się na piętrze są przeznaczone przede wszystkim pod działalność komercyjną. Ciekawym zabiegiem jest również zagospodarowanie terenu znajdującego się w pobliżu dworca tak, aby był on przyjazny dla osób korzystających z komunikacji kolejowej.

Omawiając problematykę konserwatorską dworców kolejowych warto wspomnieć o dworcu w Rumi. Obecny modernistyczny budynek pochodzi z lat 50. XX wieku, jednak historia kolejnictwa w mieście ma swoje początki już w 1870 roku, kiedy to Rumia została włączona w *obręb pruskiej "Pomorskiej" sieci kolejowej ze Słupska do Gdańska*⁶. Podczas rewitalizacji dworca w 2014 roku 80% powierzchni budynku zostało przeznaczone pod działalność "Stacji Kultury", natomiast pozostałą część pozostawiono na obsługę ruchu pasażerskiego. W budynku odnowiono elewację, wprowadzono nowe klatki schodowe, a także windy i pochylnie, dzięki którym cały budynek jest przystosowany dla potrzeb osób niepełnosprawnych. Nowoczesne centrum kultury posiada bibliotekę, czytelnię, pracownię malarstwa, rzeźby i fotografii, sale prób muzycznych, dwie sale konferencyjne oraz biura organizacji pozarządowych. Wystrój wnętrza obiektu łączy w sobie modernistyczny charakter budynku, kulturę polskiego kolejnictwa oraz kulturę polskiego bibliotekarstwa, na przykład regały na książki nawiązują do kształtu torów kolejowych. Rewitalizacja dworca w Rumi jest przykładem nowoczesnego podejścia do tematu rewitalizacji dworców kolejowych, gdzie większa część budynku została przeznaczona pod działalność kulturalną, a przestrzeń dworcowa została ograniczona do minimum. Omawiany budynek zyskuje uznanie podczas wielu konkursów krajowych i zagranicznych, a jego obszerna oferta kulturalna, dostosowana do potrzeb mieszkańców, przyczyniła się do wzrostu liczby czytelników i odwiedzin zaniedbanego niegdyś budynku.

⁶ fragm. z *Dzieje Rumi* cz. 1 <https://www.rumia.edu.pl/dr/dr01.asp>, (05.08.2021 r.).

Dworzec kolejowy w Tucholi obecnie, również przechodzi proces rewitalizacji, ma w nim powstać Lokalne Centrum Rozwoju⁷. W pierwszym etapie prac została odnowiona poczekalnia dla podróżnych, a także zagospodarowano teren wokół dworca. Drugi etap prac obejmuje przystosowanie budynku do nowej funkcji. Na piętrach znajdują się biura do wynajęcia wraz z poczekalniami, pomieszczenie socjalne oraz toalety, natomiast na poddaszu sala wykładowa, pomieszczenia biurowe typu open space, toalety oraz pomieszczenia gospodarcze i socjalne. W budynku powstanie także nowa klatka schodowa oraz winda. Zagospodarowanie nieużytkowanej przestrzeni na dworcu przyczyni się do jego rozwoju oraz pozytywnie wpłynie na odbiór miasta przez podróżnych, którzy będą mogli korzystać z nowo powstałych usług na piętrze i poddaszu budynku. Zagospodarowanie terenu wokół dworca, przeprowadzone w 2019 roku, wpłynęło korzystnie na jego odbiór przez mieszkańców. Wprowadzono wtedy nowe miejsca parkingowe dla samochodów osobowych oraz zadaszoną wiatę na rowery, co znacznie ułatwiło podróżowanie.

Wymienione przykłady pokazują, że proces rewitalizacji dworców kolejowych może przebiegać w różnorodny sposób. Niektóre obiekty są dostosowywane do potrzeb turystów i powstają w nich miejsca noclegowe oraz restauracje. Inne wykorzystują zaniedbaną przestrzeń budynku nadając mu nową funkcję kulturalną, która w obecnych czasach spotyka się z dużym uznaniem. Natomiast pozostałe, w tym dworzec kolejowy w Tucholi oprócz zachowania swojej funkcji jaką pełnią od początku swojego istnienia, wprowadzają także lokale przeznaczone pod wynajem. Jak można zauważyć jest wiele sposobów na przywrócenie atrakcyjności zabytkowych obiektów powstałych na dawnych terenach zaboru pruskiego, jednak podejmując się rewitalizacji zabytkowych budynków należy przede wszystkim pamiętać o problematyce konserwatorskiej tych obiektów.

4. Wnioski

Analizując sytuację budowli kolejowych na przykładzie dworca w Tucholi i zestawiając jego pierwotny projekt z bieżącym planem przekształceń, można sformułować kilka wniosków.

Dworce kolejowe są wartościowymi obiektami, ze względu na walory historyczno-naukowe. Mogą być dobrym materiałem do badań naukowych w zakresie historii sztuki, historii architektury, historii technik budowlanych czy historii kolejnictwa/budynków należących do kolei. Obiekty te posiadają wysokie walory estetyczne, o ile są eksploatowane poprawnie i oddane do użytku w całości. Zaniechanie bieżących konserwacji i zwiększanie pomieszczeń nieużywanych powoduje degradację zabytkowej substancji. To może skutkować późniejszymi problemami przy ich rewitalizacji. Dworce kolejowe posiadają wysoką wartość emocjonalną, często ze względu na pełnioną funkcję są wizytówką miasta. W związku z dobrym stanem zachowania i niezmiennym funkcjonowaniem w przestrzeni miejskiej są mocno ugruntowane w myślach mieszkańców. Jakiegokolwiek ślady starości, na przykład pokruszone cegły dla każdego odbiorcy są swego rodzaju etykietą czy znakiem, pozwalającym ocenić, czy ma się do czynienia zabytkiem czy jego fabrykacją. Dodaje to często prestiżu takim obiektom. Budowle kolejowe często projektowane były z myślą

⁷ Biuletyn Informacji Publicznej Gmina Tuchola, <https://bip.miasto.tuchola.pl/a,26902,rewitalizacja-dworca-kolejowego-w-tucholi-i-jego-przystosowanie-do-potrzeb-lokalnego-centrum-rozwoju.html> (06.08.2021 r.).

o uniwersalności i wygodzie w użytkowaniu, dlatego dopasowanie starych dworców do aktualnych potrzeb nie jest kosztowne i karkołomne. Na przestrzeni lat przekształcano dodatkowe pomieszczenia w obiektach kolejowych adekwatnie do potrzeb ówczesnych podróźnych. Dworce kolejowe są ściśle powiązane z historią danego regionu, często pozwalały na rozwój gospodarczy danego obszaru. Przybierały reprezentacyjne formy, zawsze były dostosowywane do aktualnie panującej mody. W czasach świetności transportu kolejowego potencjał dworców był w pełni wykorzystywany. Obecnie nie można tego jednoznacznie stwierdzić. Należałoby uwzględnić pierwotną rolę tych obiektów podczas wpisywania w nie nowych funkcji równocześnie dostosowując do aktualnych potrzeb. Często lokalizacja dworców jest na tyle atrakcyjna, że zasadnym byłoby wprowadzenie funkcji publicznego użytku. Dobrym rozwiązaniem jest również udostępnienie nieużywanych powierzchni na wynajem pod nowe usługi lub lokale biurowe. Rewitalizując tak ważne obiekty w przestrzeni miejskiej należy zawsze to robić zgodnie ze sztuką konserwatorską.

Bibliografia:

1. Archiwum Państwowe w Bydgoszczy. Akta miasta Tucholi, sygn. 1614.
2. Master plan dla transportu kolejowego w Polsce do 2030 roku. Załącznik do Uchwały Rady Ministrów z 2008 roku, (s. 9-11).
3. Tajchman J. (2014) Standardy w zakresie projektowania, realizacji i nadzorów prac konserwatorskich dotyczących zabytków architektury i budownictwa, (s. 35-37).

Wykaz stron internetowych:

4. Architektura murator, <https://architektura.muratorplus.pl/zycie-w-architekturze/2015/stacja-kultura-dworzec-w-rumi-rewitalizacja-i-adaptacja-zaniedbanych-wnetrz-dworca-na-cele-kulturalne/1150/> (05.08.2021 r.).
5. Culture.pl, <https://culture.pl/pl/artykul/stacja-kultura-w-rumi> (05.08.2021 r.).
6. Malbork Nasze Miasto, <https://malbork.naszemiasto.pl/dworzec-kolejowy-w-malborku-otwarty/ar/c3-1202947> (05.08.2021 r.).
7. Malbork Nasze Miasto, <https://malbork.naszemiasto.pl/dworzec-pkp-wczesniej-bedzie-nowy/ar/c3-877712> (05.08.2021 r.).
8. Polska-org.pl, <https://polska-org.pl/7765237,foto.html?idEntity=7765206> (06.08.2021 r.)
9. Toruń Główny, <http://www.dworzec.torun.pl/95/wystawa-o-historii-dworca>
10. (05.08.2021 r.).
11. Transport publiczny, <https://www.transport-publiczny.pl/wiadomosci/torun-trwa-modernizacja-dworca-glownego-47594.html> (05.08.2021 r.).
12. Tuchola Nasze Miasto, <https://tuchola.naszemiasto.pl/tuchola-rewitalizacja-dworca-pkp-w-tucholi-prawie-na/ar/c15-8387175> (05.08.2021 r.).
13. visitmalbork.pl, <https://visitmalbork.pl/343,DWORZEC-PKP.html> (05.08.2021 r.).
14. Wikipedia Wolna Encyklopedia, https://pl.wikipedia.org/wiki/Linia_kolejowa_nr_241 (04.08.2021 r.).
15. Wikipedia Wolna Encyklopedia, https://pl.wikipedia.org/wiki/Toru%C5%84_G%C5%82%C3%B3wny (05.08.2021 r.).
16. Wikipedia Wolna Encyklopedia, Dworzec kolejowy – Wikipedia, wolna encyklopedia (05.08.2021 r.).

17. Wnp.pl, <https://www.wnp.pl/budownictwo/po-rewitalizacji-otwarto-dworzec-torun-glowny,261232.html> (05.08.2021 r.).
18. Wspólnota, <https://wspolnota.org.pl/news/rewitalizacja-torunskiego-dworca-zakonczona> (05.08.2021 r.).

7. TYPES OF FILAMENTS USED IN THE FDM / FFF PRINTING METHOD

Maciej Pierzgalski

Politechnika Częstochowska

Wydział Inżynierii Mechanicznej i Informatyki

ul. J.H. Dąbrowskiego 69

42-201 Częstochowa

E-mail: pierzgalski@imipkm.pcz.pl

1. Introduction

At the very beginning, it is worth mentioning what 3D printing is and what it can be used for. 3D printing is an incremental method of producing various types of elements, both with simple and complex shapes. The incremental method consists in applying layer by layer and gluing them together to create a spatial object. This technique is the opposite of the subtractive technique, where the excess material is removed from the solid material, thus creating the target model (e.g. milling, turning). Since 1984 in which the described production technique was invented, several printing technologies were developed, about which one can learn more from the elaboration [Bogusz, Wojcieszak, Rachwał, 2019]. In this article, one will focus on the most common FFF / FDM printing method. This technique uses filament as a building material. It is a thread of thermoplastic material, available in two diameters 1.75 mm and 2.85 mm. It can be made of various types of materials, and in various colors.

2. FDM and FFF methods of 3D printing

1.1. FFF

The name of the FFF technology is an abbreviation of Fused Filament Fabrication, which in simple translation means printing with fiber, a ductile, thermoplastic material. The 3D printer head builds up the material (filament), creating a multilayer structure composed of thin fibers, the effect of which is to obtain a previously designed element.

1.2. FDM

FDM (Fused Deposition Modeling) stands for the squeezing of thermoplastic material through a nozzle, which in practice has the same operation as FFF technology. The FDM technology was developed and registered by the American company Strata INC and is still treated as its trademark to this day. For this reason, an alternative term FFF has been created that can be commonly used.

The FDM (FFF) technology's greatest advantages include the possibility of printing from easily available filaments with various properties, which is why it is most often used for the production of prototypes of elements or small gadgets. Additionally, it gives great possibilities for finishing and enables quick production of individual elements. It is also worth paying attention to the wide range of filaments available in this technology - they are both strong and durable materials, as well as flexible, and in the case of using supports, also

soluble under the influence of specific substances, as one will learn more about in the article below.

3. Types of filaments

3.1. PLA - Polylactide

PLA - polylactide, which is polylactic acid, well known in chemistry and industry. It is a polymer obtained from plant materials - more precisely from fermented starch, the source of which can be e.g. cassava or corn meal. Today, the most popular association with polylactide is PLA filament, but it is worth recalling that for the first time this material was obtained in laboratories before World War II, i.e. long before the development of 3D printing technology. Due to its properties - especially non-toxicity and relatively easy biodegradability - PLA polymer has been used in medicine for a long time, mainly for the production of surgical threads and soluble medical implants, e.g. in the form of bars or meshes. Bottles, disposable plates, cups and even bags were also made of polylactide.



Figure 3.1. PLA – example prints [2]

The advantage and disadvantage of PLA filament is the low melting point - thanks to this, the printer nozzle and the table do not need to be heated too much. The temperature suitable for PLA printing is guaranteed by virtually all printing devices from the amateur segment. In practice, the most common temperature range in this case is from about 185-195°C to even 235°C for the nozzle and about 50-60°C for the working table. What's more - even pens and 3D pens, distant relatives of 3D printers, often use this filament. However, it should be noted that a lower melting point also means a lower resistance to high temperatures. Despite this, PLA filament is not flammable.

- Softening point (glass transition): 45-65°C
- Density: 1.2-1.4 g / cm³
- Yield point: approx. 40-50 MPa
- Young's modulus: approx. 2000 MPa

- Elongation at break: 2-3%
- Processing shrinkage: 0.3-0.5%

PLA filament is very well suited for making showpieces (e.g. figurines) and even construction elements. The only condition is not to exceed the temperature of approx. 50°C during the printing operation. The low processing shrinkage of the material allows for obtaining very good, as for 3D printing, elements accuracy.

It is a biodegradable material, therefore it is not suitable for use in an aquatic environment (e.g. in an aquarium). Due to low resistance to UV radiation and low softening point, PLA filament will not be a good choice for outdoor applications. This material should not be used in direct contact with food (e.g. as dishes, storage containers). [3]

3.2. ABS

ABS filament is, next to PLA, one of the two most commonly used plastics in 3D printing. The popularity of this material, the three-letter abbreviation of which develops as acrylonitrile-butadiene-styrene in the nomenclature of materials, is due to its excellent parameters. It is characterized by high mechanical strength, including impact resistance, high stiffness, and high operating temperatures compared to PLA or PET-G. No wonder that ABS filament has dominated 3D printing, and the offer of every major material manufacturer for this field must include various colors, creating at least the basic range of colors.



Figure 3.2. ABS – after printing and smoothing [4]

- Softening point (glass transition): 95 -100°C
- Density: 1.03-1.05 g / cm³
- Yield point: 30-40 MPa
- Young's modulus: 1600 - 1800 MPa
- Elongation at break: 4.8 - 7%
- Processing shrinkage: 0.4-0.7%

Due to its high mechanical and thermal strength and high stiffness, which distinguishes this material from PET-G (which also belongs to mechanically strong materials), ABS is used in printing all elements that are to work under load - e.g. elements 3D printers. It has a high fatigue resistance, which means that it can withstand cyclical work to some extent. Its temperature resistance (70-80°C) extends the possibilities of its application also in a hot environment, e.g. inside a car. It is also used for the production of less demanding machine parts. Due to the possibility of smoothing in acetone vapors, some people also use this material in artistic applications (second part fig.3.2).

3.3. PETG

Filament PETG - polyethylene terephthalate, which is a material used to produce PET plastic bottles, e.g. for mineral water. In the case of filament, this material is enriched with glycol (hence the inscription -G in the name), thanks to which the filament has less shrinkage and increased impact strength. PET-G filament is characterized by ease of printing comparable to PLA, but its strength is similar to ABS. Printouts made of this material are characterized by elasticity and are transparent (but not necessarily). On the market, you can also find varieties of PET-G with the addition of carbon, thanks to which it becomes much more durable. However, below one will focus on the basic type of this filament, which most printers are familiar with.

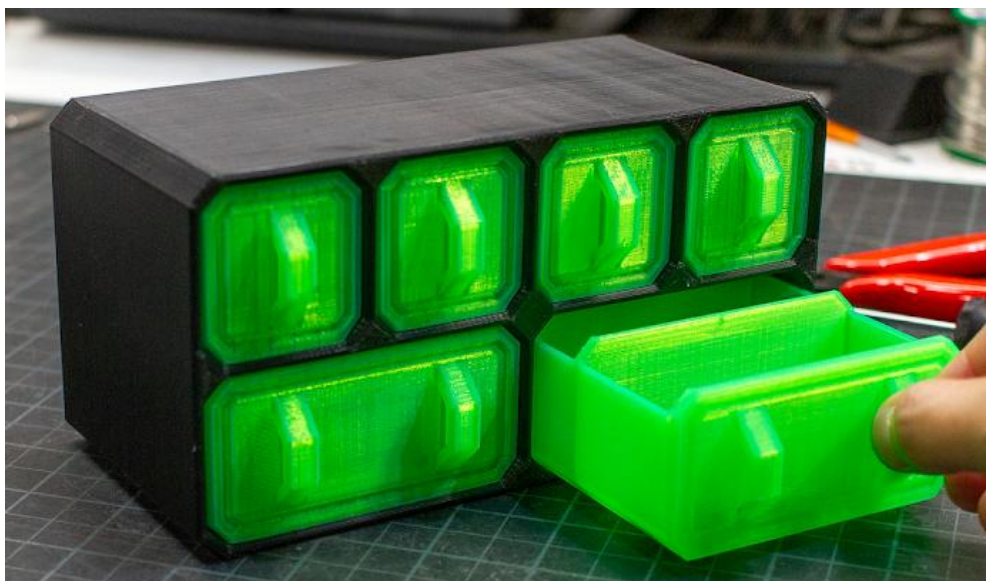


Figure 3.3 Small organizer made of petg [5]

- Softening point (glass transition): 75-85 °C
- Density: 1.27-1.35 g / cm³
- Yield point: 45-65 MPa
- Young's modulus: approx. 2000-3000 MPa
- Elongation at break: 140%
- Processing shrinkage: 0.2-0.6%

PET-G prints are perfect for decorative elements (boxes, vases, containers) and jewelry - due to their transparency, they guarantee an unprecedented visual effect. PET-G filament will also work well when printing elements of fasteners and handles - due to its durability it is suitable for mechanical elements, and the ease of printing puts it above ABS. It will be a good alternative to PLA when one needs a material that is more resistant to temperature and mechanics.

One can get the impression that PET-G is a material with intermediate properties between PLA and ABS. Many users of this material define it this way. This is a correct simplification in many cases. Comparing PET-G with these materials, one notices that it is

distinguished by higher impact strength (impact strength), the presence of numerous transparent color variants as well as chemical resistance and hydrophobicity.

When comparing PET-G to ABS, it should be noted that both materials are durable to a similar extent, but the former is more compliant, slightly slippery, and the latter is stiff. Therefore, e.g. in elements that are to work with slight bending, PET-G is a better choice. [6]

3.4. ASA

ASA - Acrylonitrile / Styrene / Acryl is a material that is a modification of ABS (Acrylonitrile / Butadiene / Styrene). For this reason, both of these materials have very similar properties: good mechanical and thermal strength, impact resistance, high stiffness, but also greater thermal shrinkage than in the case of PLA or PET-G. Compared to ABS, however, the processing shrinkage of ASA is slightly lower. Like ABS, ASA may emit an unpleasant odor during printing, although for ASA filament these phenomena are slightly less severe.

Replacing butadiene with acrylic rubber gives ASA an additional property - resistance to UV radiation. Due to this feature, ASA filament is often used in items used in the garden (grills, lawnmowers), items related to outdoor sports (elements of boats, golf carts), or household appliances..



Figure 3.4. ASA – example prints[7]

- Softening point (glass transition): 80-105°C
- Density: 1.05 - 1.08 g / cm³
- Yield point: 27-39.77 MPa
- Young's modulus: 680-1350 MPa
- Elongation at Break: 4.8-7.59%
- Processing shrinkage: 0.4-0.7%

Due to its resistance to environmental conditions, ASA filament is often used in the automotive industry - you can read about it here, elements of bicycles, scooters, etc. This material is also characterized by a stiffness similar to ABS, which makes it a good choice when making mechanical elements, i.e. fasteners, handles, housings, used in the external and internal environment.

At this stage, one could ask what is the point of using ABS material, since ASA is a twin material, but with wider properties and applications? The answer is primarily the higher price of ASA filament, more difficult availability, and a more limited range of colors[8].

3.5. TPU, flex filament

TPU Filament - Flexible filaments take 3D printing technology to a whole new level. Thanks to them, you can print not only rigid, durable construction elements, casings and decorations, but also details that play the role of specialized, unusual gaskets, vibro-isolators or bumpers and bumpers. The range of potential uses for flexible and durable prints is huge. Flexible filaments can be found in many variants, both weight, color and hardness. Manufacturers usually express the hardness of their materials on the Shore scale. The higher the number, the harder the material will be.



Figure 3.5. Small tire made from TPU [9]

TPU has good resistance to most oils, fats and solvents. Due to their original properties, flex filaments are used in completely different applications than prints made of traditional materials. They can be used, for example, in printing various types of gaskets, feet (vibration damping, increased friction), washers, phone covers, tires for rovers and toys.

3.6. HIPS

HIPS (High Impact Polystyrene) is a material with properties and a 3D printing process similar to ABS. It is characterized by high hardness and impact resistance, resistance to high temperatures, but it is also affected by the phenomenon of increased processing shrinkage (slightly lower than ABS) and the emission of an unpleasant odor during

processing. It is quite light compared to the materials popular in FDM, it is also less stiff and does not break brittle. Prints from it have a very smooth, slightly slippery, and shiny surface.

HIPS filament is usually referred to when 3D printing ABS with soluble support. In this process, HIPS is used as a support material. The slightly better-known support material - water-soluble PVA, will not work when using materials that require high processing temperatures and a heated chamber. HIPS, on the other hand, is printed in similar thermal conditions as ABS. It does not dissolve in water, but in d-limonene - a substance used, among others, for floor cleaning liquids obtained from citrus peel.



Fig. 3.6 3D print with hips support dissolved in water [10]

- Softening point (glass transition): 90-100°C
- Density: 1.05 g / cm³
- Yield point: 127.16 MPa
- Young's modulus: 1580-2300 MPa
- Elongation at break: 2-19%
- Processing shrinkage: 0.5-0.55%

As the name suggests (High Impact Polystyrene), apart from being soluble in d-Limonene, HIPS is characterized by high impact resistance and low density, while maintaining mechanical and thermal strength similar to ABS. Therefore, it is used in applications where increased impact strength and increased ambient temperatures are required, and at the same time the environment is not chemically aggressive - HIPS is resistant to water, but dissolves, among others. in the already mentioned d-limonene, in Solvent HIPS or acetone.

Due to its special visual properties (smooth, glossy surface) and processing options (machining, grinding, staining), HIPS is also perfect for aesthetic applications: architectural mock-ups, industrial design.

The pure form of HIPS (without considering the processing parameters) is FDA approved for food contact, therefore it is often used in the industry for the production of packaging for food products. One can read about the extent to which such properties translate into 3D printing products here: 3D printing in contact with food - yes or no?

HIPS, however, is mainly used in 3D printing with soluble supports - in the case of models where access to the support, enabling its mechanical separation, is difficult or threatens to damage the actual print. A great example is 3D printing of movable elements that have a modeled clearance, located in the Z-axis of the printmaking soluble supports there will allow them to be safely removed from a tight space, and the connection itself, thanks to the supports, will be characterized by smoother, better-reproduced walls[11].

3.7. Filament Wood-like

FiberWood filament is a material that allows you to create wood-like prints. Natural wooden color. The material is a bit demanding but extremely attractive. It is PLA with real wood chips. Thanks to this, the printout has a specific, rough structure and color of the wood (there are lighter shades, resembling wood chips, but there are also color versions - black, white, and even red). During printing, the material smells of real wood, and the finished object can be sanded. Ready prints resemble wood in appearance and smell.



Figure 3.7. Example prints from wood-like filament [12]

Printouts made of special materials, thanks to the additives contained in their structure, are characterized by invisible layers. This undoubtedly only emphasizes their aesthetic value. In addition, in the case of filaments with an admixture of wood, the effect can be enhanced by additional treatments, such as staining, oiling, or dyeing [13].

3.8. PP

Polypropylene (PP) is one of the most used polymers in industry. Its high flexibility, incredible durability, low weight, and resistance to chemicals meant that it has found countless applications from medicine, through the automotive industry, and ending with the packaging industry.

The impressive tensile strength makes polypropylene perfect for the production of elements requiring durability while maintaining flexibility: closed containers, handles, etc. It is successfully used both in advanced engineering projects and in-home use.

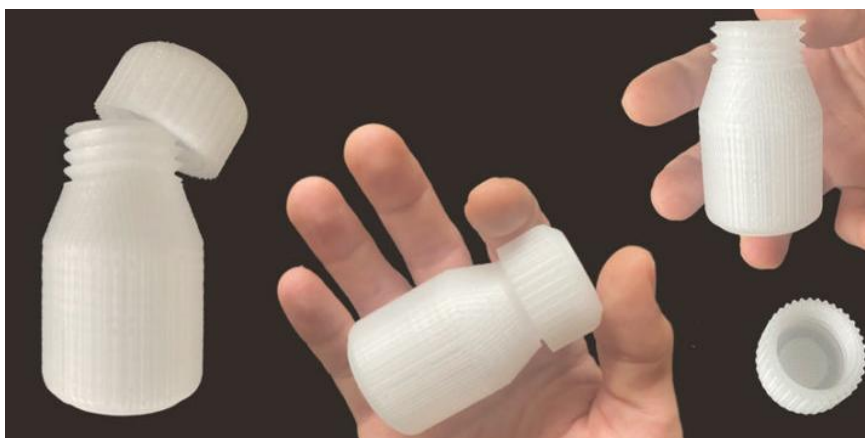


Figure 3.8. Bottle printed from PP [14]

Polypropylene is recyclable, so the elements and waste printed with it can be segregated with other rubbish and re-processed, which perfectly reflects the spirit of the idea of "zero-waste".

3.9. CPE HT Filament

The CPE HT filament is distinguished by high mechanical and temperature resistance. It has a high resistance to chemicals and lipids. It is odorless and BPA, BPS and styrene free. The Pure Transparent version of the filament can be used to create elements intended for contact with food. CPE HT is resistant to conditions prevailing e.g. in a dishwasher, in the process of chemical sterilization and to the effects of UV rays.



Figure 3.9. CPE HT – example print [15]

3.10. SILK

Filament with a characteristic, satin finish - it is very shiny, slightly soft, and slippery. Thanks to its shiny, metallic structure, it is perfect for printing decorative elements, especially with various bends and folds - it will emphasize the structure of the filament even better.



Figure 3.10. SILK – example print and filament roll [16]

3.11. Marble – stone imitation

Marble filament is a material which makes print outs to look like ones made of real marble. Due to the content of black particles in its structure, it imitates stone. Not only do the prints made of it look impressive, like made of stone, but also the particles make the layers of the print less visible. The particles are mainly a visual effect - they are rather not noticeable in the print structure, although it depends on their size, and this in turn - from the filament manufacturer [13].



Figure 3.11. Marble – example prints [17]

3.12. Filaments that glow in the dark - glowing

Materials with an annotation "glowing" in the name are phosphorescent - after being exposed to it, it shines with its own light, the longer it is, the longer it was exposed. There are natural color materials on the market that glow yellow/green or blue, as well as pink, glow yellow[13].



Fig. 3.12 Glowing filaments[18]

3.13. Thermal filaments

It is a category of materials that change color when exposed to temperature. Currently, there are "warm" and "cold" versions on the market. In both cases, for a higher temperature, the material takes on a natural color, and this color will be visible during printing. Materials that are "warm" for a lower temperature (here: room temperature) have a red color. Cold materials for lower temperatures (here: a few degrees Celsius) take a blue color.

To observe the color change of the "warm" thermo material, the printout should be warmed by hand or under warm water - the material will temporarily "whiten". To observe the change of the "cold" color, cool the printout, e.g. by placing it in a refrigerator/freezer - then it will change its color from natural to blue [13].



Figure 3.13. Example of thermal filament [19]

3.14. PCGT

CTG belongs to the same family of polyesters as the increasingly popular PET-G. Compared to its more well-known counterpart, PCTG offers increased impact strength, temperature resistance, and clarity, making it an excellent alternative to PET-G. It ensures

high dimensional stability, and low shrinkage prevents the model from cracking. This makes it an easy-to-print material even for people without much experience in 3D printing.

PCTG is characterized by a much higher impact strength compared to similar materials (e.g. PET-G). It achieves the results of approx. $90 \text{ kJ} / \text{m}^2$ (PET-G: $5\text{-}8 \text{ kJ} / \text{m}^2$) in the Izod test (notched sample). PCTG also withstands higher temperatures (up to 76°C). PCTG is recyclable and approved for contact with food (the material does not contain BPA)[20].



Figure 3.14. PCTG – example print [21]

3.15. Nylon

Nylon, a popular family of synthetic polymers used in many industrial applications, is the heavyweight champion in the world of 3D printing. Compared to most other types of 3D printer filaments, it ranks first for strength, flexibility, and durability. Another unique feature of this 3D printer filament is that it can be colored before or after the printing process. The downside to this is that nylon, like PET-G, is hygroscopic, meaning it absorbs moisture, so be sure to store it in a cool, dry place to ensure better print quality. The most popular nylon grades used as filaments for 3D printers are 618 and 645.

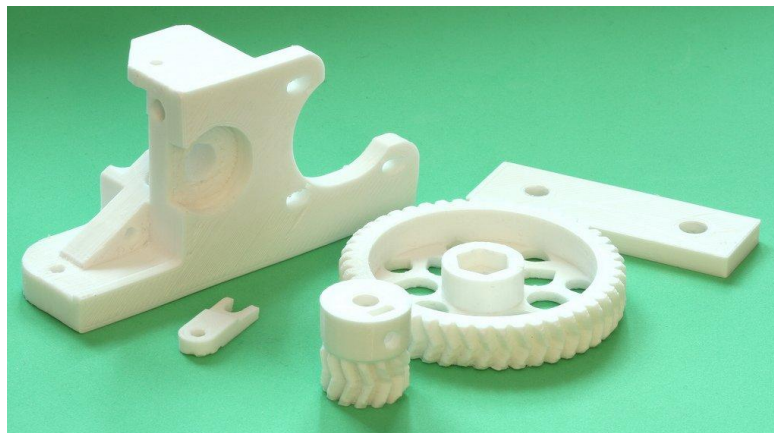


Fig. 3.15 Prints made from Nylon [22]

3.16. Polycarbonate

Polycarbonate (PC) is a material characterized by dimensional stability, high stiffness, and unchanging form at high temperatures, even above 100 ° C. It is an odorless and tasteless matter. It is a good insulator and is resistant to impacts. Self-extinguishing and transparent material. It is used in items such as windshields in sports cars due to their lightness and durability, halogen lamps, fairings, and solar panels. A high temperature above 280 ° C and a heated bed are required for printing. This material has a high shrinkage, so it is also advisable to have a chamber that maintains a higher temperature than the ambient temperature. Its hygroscopic properties mean that for the material to be usable, it must be stored in a dry place, preferably without moisture[23].



Figure 3.16. Example prints made from PC [24]

3.17. POM

POM (Polyoxymethylene, Polyformaldehyde) is suitable for a wide range of applications. For example, thanks to its impact resistance and low friction coefficient as well as good sliding properties, it is suitable for the production of gears or elements such as backpack buckles. It is also possible to use POM to print parts for heating stoves that are exposed to high temperatures (up to 110 ° C, similar to PC). The white color of the material makes it also suitable for the production of aesthetic elements, be it car interior fittings or even implants. In medicine, therefore, it is a useful material, not only because of its chemical and mechanical properties, resistance to disinfectants but also because of its color[25].



Figure 3.17. POM – example prints [26]

3.18. Iglidur

It is a series of filaments prepared by IGUS for 3D printing. They have a lower coefficient of friction than traditional 3D printing materials and are suitable for special tasks. The range of Iglidur filaments includes materials for simple processing with very good wear rates, as well as filaments with very good tribological properties, high strength and chemically resistant materials. The manufacturer ensures that the printed elements can be immediately mounted as parts, such as slide bearings or worm gears, and used for industrial applications - in the prototype stage or during serial production.



Figure 3.18. A 4 types of Iglidur filament and example prints [27]

4. Summary

The article presents the most popular filaments used in FDM 3D printing technology. Over time, and with the growing popularity of 3D printing, more and more new filaments are created that can be successfully used to create prototypes or even usable parts. As presented, some of them can change color or even glow in the dark. With such a wide range of possibilities, one can create elements with different properties and applications. Therefore, the 3D printing technology has significantly accelerated the production processes of elements and reduced their costs.

Bibliography:

1. Bogusz M., Wojcieszak M., Rachwał P.(2019). Overview of 3D Printing Technologies Used in Industry, Rozdział w monografii (s. 483–492). Słupsk, Wydawnictwo Mateusz Weiland Network Solutions, Poszerzamy Horyzonty Tom XVI , Grudzień 2019.
2. <https://pic2-cdn.creality.com/website/3a9dea83-161f-4973-8136-a645b97afefd>
3. <https://3dreaktor.pl/Filament-PLA-wlasciwosci-i-drukowanie>
4. <https://i.all3dp.com/cdn-cgi/image/fit=cover,w=1284,h=722,gravity=0.5x0.5,format=auto/wp-content/uploads/2019/09/03095057/before-and-after-acetone-smoothing-alexander-issal-all3dp-190831.jpg> - ABS.jpg
5. https://lh3.googleusercontent.com/h69_9LBIhVlutqY1rjQo9UIqOmJVI8AWEfR6XNKx_EWuP39bGNy0G5Iu8UQm5qTK5oQPZuPqrcR1wk8zU7ABXtKlKsPLmeD4qWPWI9U=w960 - PETG.png
6. <https://3dreaktor.pl/filament-pet-g-wlasciwosci-i-drukowanie>
7. <https://www.3dnatives.com/en/wp-content/uploads/sites/2/2020/08/asacov.jpg>

8. <https://3dreaktor.pl/pl/n/32>
9. <https://www.simplify3d.com/wp-content/uploads/2019/04/3d-printed-flexible-filament-1024x773-1024x773.jpg>
10. <https://www.3dnatives.com/en/wp-content/uploads/sites/2/2020/08/HIPS-cover.jpg>
11. <https://3dreaktor.pl/pl/n/34>
12. <http://tobuya3dprinter.com/wp-content/uploads/2014/05/3d-print-wood-results.jpg>
13. <https://3dreaktor.pl/filamenty-specjalne-wood-marble-glowing-itd-wszystko-co-musisz-wiedziec>
14. <https://www.3dnatives.com/en/wp-content/uploads/sites/2/2020/07/PP-cov.jpg>
15. <https://cdn-3d.niceshops.com/upload/image/product/large/default/filamentum-cpe-hg100-black-soul-219490-en.jpg>
16. https://m.media-amazon.com/images/I/61EGbRKRrYL._SL1000_.jpg
17. <https://www.3dnatives.com/en/wp-content/uploads/sites/2/marble-cover-1280x720.jpg>
18. https://cdn.shopify.com/s/files/1/0019/2924/8803/products/GLOW_1500x.jpg?v=1556012619
19. https://images-na.ssl-images-amazon.com/images/I/71IT-lJN3pL._SL1500_.jpg
20. <https://fiberlogy.com/pl/filamenty/pctg/>
21. <https://m.media-amazon.com/images/I/716OtIeFMZL.jpg>
22. https://amfg.ai/wp-content/uploads/2018/06/nylon_FDM.jpg
23. <http://3d.edu.pl/2019-przewodnik-dla-kupujacych-filament-do-drukarek-3d/>
24. <https://airwolf3d.com/wp-content/uploads/2017/09/3d-printed-polycarbonate-sample-parts.jpg>
25. <http://3d.edu.pl/drukowanie-3d-z-pom-co-powinienes-o-nim-wiedziec/>
26. https://i.all3dp.com/cdn-cgi/image/fit=cover,w=360,gravity=0.5x0.5,format=auto/wp-content/uploads/2020/03/17121855/parts-made-from-delrin-craftech-industries-inc-200315_download.jpg
27. https://blog.igus.eu/wp-content/uploads/2019/10/iglidur_Filaments_for_FFF_printers-1-1024x537.jpg

8. POMIAR ROZKŁADU WIDMOWEGO ELEKTROLUMINESCENCJI DIOD LED

Filip Prątnicki

Uniwersytet Szczeciński

Wydział Nauk Ścisłych i Przyrodniczych

Instytut Fizyki

ul. Wielkopolska 15, 70 -451 Szczecin

E-mail: filip.pratnicki@gmail.com

1. Wstęp

W niniejszym artykule scharakteryzowane i przeanalizowane zostaną wyniki pomiarów rozkładu widmowego elektroluminescencji dla kilku diod LED w kolorach czerwonym, niebieskim, żółtym oraz zielonym. W pierwszej sekcji przedstawiony zostanie krótki wstęp teoretyczny, w którym omówione zostaną fizyczne mechanizmy i prawa związane z funkcjonowaniem i konstrukcją samych diod LED. Następnie opisane zostaną wykonane w ramach badań czynności i przedstawione zostaną wyniki przeprowadzonych pomiarów, zaś na koniec omówione zostaną wnioski wynikające z otrzymanych rezultatów.

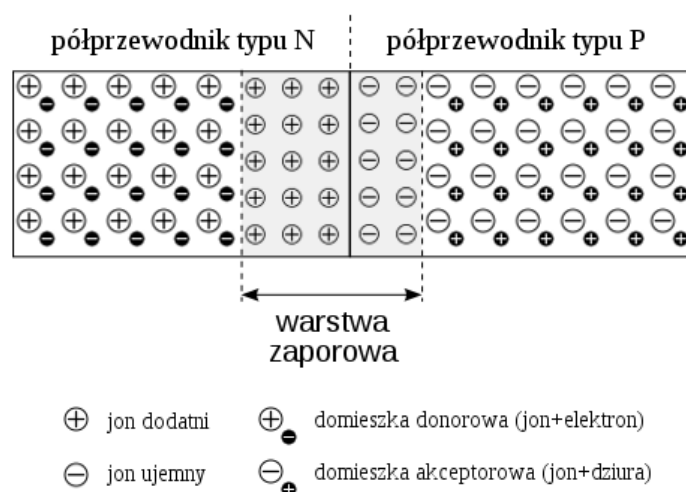
Analizie poddane zostaną rozkłady widmowe elektroluminescencji. Samo zjawisko luminescencji, które po raz pierwszy zostało wspomniane już w 1888 roku [Lum, 1888], polega na spontanicznej emisji promieniowania elektromagnetycznego (światłnego), które powstaje na skutek innych bodźców niż ogrzanie ciała emitującego światło do wysokich temperatur. Przyczyna luminescencji może być różna – może ona następować na skutek reakcji chemicznych, energii elektrycznej, naprężeń w kryształach lub też ruchów subatomowych [Valeur and Berberan-Santos, 2011]. W przypadku badanych elementów półprzewodnikowych promieniowanie następuje na skutek przepływu przez nie prądu elektrycznego, stąd też nazwa tego zjawiska – elektroluminescencja [Jorio, Dresselhaus and Dresselhaus, 2007].

Proces zwany elektroluminescencją, który zachodzi w diodach emitujących światło, polega na rekombinacji elektronów z dziurami elektronowymi w półprzewodnikach, na skutek której uwalniana jest energia w postaci fotonów. Kolor emitowanego światła, odpowiadający energii wytwarzanych fotonów, zależy od wartości energii niezbędnej do przekroczenia przez elektron pasma wzbronionego danego materiału półprzewodnikowego [Edwards, 2013], z którego wykonany został badany element. Zagadnienia fizyczne związane z emitującym światło diodami można omówić w oparciu o fizykę złącz p-n.

Złącze typu p-n jest złączem dwóch półprzewodników niesamoistnych o typach przewodnictwa odpowiednio: p oraz n. W obszarze typu p atomy domieszki są akceptorami, a nośnikami większościowymi są dodatnio naładowane dziury. Większość z nich powstaje w wyniku związania elektronu przez atom domieszki, zaś niewielka ich liczba może być również efektem wzbudzeń termicznych. W obszarze typu n z kolei to atomy domieszki są donorami, a nośnikami większościowymi są ujemne elektrony. Większość z nich pochodzi od atomów domieszki, zaś niewielka ich ilość pojawia się, podobnie jak w przypadku dziur w obszarze p, w wyniku wzbudzeń termicznych. W obu obszarach występują także nośniki

mniejszościowe. W obszarze p są to elektrony, zaś w obszarze n - dziury. Koncentracja nośników mniejszościowych, jak sama nazwa wskazuje, jest znacznie mniejsza niż nośników większościowych [Hook and Hall, 2001].

W stanie równowagi w złączu p-n [Sparkes, 1994] (początkowo obojętnym elektrycznie) zachodzi dyfuzja nośników większościowych - elektronów z obszaru n do obszaru p i dziur z obszaru p do obszaru n. Dyfundujące elektrony rekombinują z pozostałymi w obszarze p dziurami, a dyfundujące dziury łączą się z pozostałymi w obszarze n elektronami. W wyniku tego na styku dwóch typów przewodników tworzy się obszar zubożony w nośniki prądu i powstaje bariera potencjału, hamująca dalszą dyfuzję nośników. Schematycznie sytuację tą oraz złącze p-n przedstawiono na rysunku 1. Od tej chwili tylko nośniki o dużej energii mogą pokonać barierę. Tworzą one słaby prąd dyfuzyjny i silniejszy prąd zwrotny. W niespolaryzowanym złączu może także występować przepływ nośników mniejszościowych, co nazywane jest prądem unoszenia. Niska koncentracja nośników mniejszościowych sprawia, że jest to prąd bardzo słaby, rzędu mikroamperów i pikoamperów.



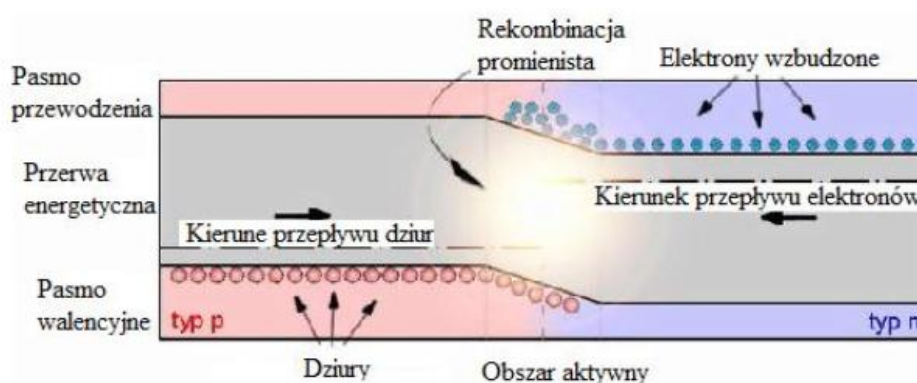
Rysunek 1. Schemat złącza p-n wraz z zaznaczonymi nośnikami i domieszkami

Źródło: <https://pl.wikipedia.org/wiki/Plik:Zlaczepn-niespolaryzowane.svg>

Stan równowagowy złącza można zaburzyć podłączając napięcie zewnętrzne – w zależności od sposobu przyłożenia napięcia mamy do czynienia z różnymi typami polaryzacji. Złącze p-n można spolaryzować w kierunku zaporowym lub w kierunku przewodzenia. Chcąc otrzymać pierwszy rodzaj polaryzacji należy połączyć biegun dodatni źródła zasilania z obszarem n. Spowoduje to poszerzenie obszaru zubożonego (warstwy zaporowej na rysunku 1) i zwiększenie bariery potencjału dla przepływu nośników. W takiej sytuacji przez złącze płynąć będzie tylko słaby prąd unoszenia, wywoływany przez obustronny ruch nośników mniejszościowych. Chcąc spolaryzować złącze p-n w kierunku przewodzenia należy biegun dodatni napięcia zewnętrznego połączyć z obszarem p. Wówczas wewnętrzne pole elektryczne, tworzące barierę potencjału, zostaje zmniejszone o wartość przyłożonego napięcia, w wyniku czego zmniejsza się szerokość obszaru zubożonego i maleje bariera potencjału dla przepływu nośników. Przez tak spolaryzowane złącze płynie duży prąd nośników większościowych. Dodatkowo, jeżeli wartość przyłożonego napięcia zewnętrznego będzie większa od napięcia dyfuzyjnego na skutek którego powstaje warstwa zaporowa,

wówczas owa warstwa znika zupełnie i dyfuzja nośników mniejszościowych pomiędzy obszarami p i n następuje praktycznie bez żadnych przeszkód. Po przejściu do odpowiedniego obszaru nośniki mniejszościowe rekombinują z nośnikami większościowymi, ale ze źródła wciąż dopływają kolejne nośniki większościowe i w efekcie dyfuzja nie ustaje.

Jak już wcześniej zostało wspomniane – głównym mechanizmem odpowiedzialnym za powstawanie zjawiska elektroluminescencji jest łączenie się elektronów z pasma przewodnictwa z dziurami z pasma walencyjnego z towarzyszącą temu emisją fotonów. Cały proces, zwany rekombinacją promienistą, ma miejsce w złączu typu p-n spolaryzowanym w kierunku przewodzenia. Schematycznie proces ten został przedstawiony na rysunku 2. Przemieszczanie się elektronów z półprzewodnika typu n do półprzewodnika typu



Rysunek 2. Energetyczny schemat przedstawiający proces rekombinacji promienistej

Źródło: <https://www.instalacjebudowlane.pl/4017-29-62-led-knowhow--czesc-1-elektroluminescencja.html>

p i przeciwny ruch dziur określany jest jako wstrzykiwanie nośników. Gęstość prądu rośnie wykładniczo wraz ze zwiększaniem przyłożonego napięcia. W obszarze aktywnym następuje przejście elektronów z poziomu wyższego na niższy i rekombinacja z dziurami, czego efektem jest wydzielanie energii w postaci kwantów promieniowania elektromagnetycznego, czyli światła. Energia emitowanych fotonów jest równa szerokości przerwy energetycznej, a więc związana jest z energią długość fali λ promieniowania, którą możemy wyrazić jako

$$\lambda = \frac{h c}{E}, \quad (1)$$

gdzie $h = 6,626070040(81) \cdot 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$ [Mohr, Newell, Taylor, 2016] to stała Plancka, $c = 299792458 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ [Panofsky, Phillips, 1962] to prędkość światła, zaś E to różnica energetyczna pomiędzy poziomami, pomiędzy którymi zachodzi rekombinacja promienista, i zależy od rodzaju materiału półprzewodnikowego, z którego wykonana jest dioda.

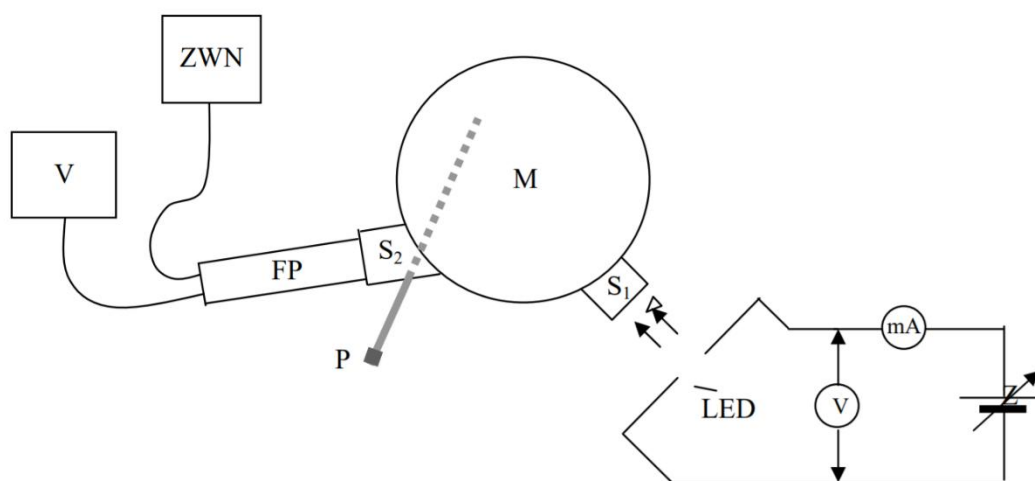
Diody elektroluminescencyjne (diody LED - ang. *light-emitting diode*) pracują prawidłowo przy polaryzacji w kierunku przewodzenia. Prąd płynący przez tak spolaryzowaną diodę w przybliżeniu opisuje równanie Shockleya [Shockley, 1949] [Goucher, Pearson, Sparks, Teal, Shockley, 1951]:

$$I = I_S \left(e^{\frac{qU}{kT}} - 1 \right), \quad (2)$$

gdzie I_s to natężenie prądu nasycenia złącza, q to ładunek elektronu ($e = 1,602176634 \cdot 10^{-19} \text{ C}$ [NIST, 2018]), U to napięcie polaryzujące złącze, k to stała Boltzmanna, zaś T to temperatura w skali Kelwina.

2. Opis aparatury i metody pomiarowej.

W ramach doświadczeń sporządzona została charakterystyka prądowo-napięciowa oraz charakterystyka widmowa diod elektroluminescencyjnych. Podczas przeprowadzonych badań wykorzystywane były między innymi następujące sprzęty: fotopowielacz (EMI 9656R), monochromator (SPM 2), zasilacz (P 317) oraz zasilacz wysokiego napięcia (ZWN 42), multimetry (V 640 i VC-10T) oraz mikrowoltomierz (V 623), żarówka (T-M 6V 30W – TGL 10 619 W) oraz badane diody LED. Układ pomiarowy schematycznie przedstawiający sposób, w jaki połączone zostały poszczególne elementy aparatury zobrazowany został na rysunku 3. Zgodnie z tym, co można zobaczyć na przedstawionym schemacie, światło emitowane przez badaną diodę elektroluminescencyjną (oznaczenie LED na schemacie), przechodzi przez monochromator (M), gdzie ulega rozszczepieniu na wiązki monochromatyczne, a następnie pada na fotopowielacz (FP), na którym mierzone jest napięcie anodowe przy użyciu mikrowoltomierza (V). Fotopowielacz zasilany jest zasilaczem wysokiego napięcia (ZWN).



Rysunek 3. Schemat układu pomiarowego wykorzystanego w celu zmierzenia rozkładu widmowego elektroluminescencji badanych diod LED

Źródło: <https://spr.usz.edu.pl/wp-content/uploads/%C4%87wiczenie-3.pdf>

Ponieważ czułość opisanej aparatury nie jest jednakowa dla całego zakresu długości fali, to w celu uzyskania faktycznego rozkładu widmowego natężenia światła należy przeprowadzić cechowanie układu przed rozpoczęciem pomiarów. W związku z tym w pierwszej kolejności przeprowadzono cechowanie układu pomiarowego przy użyciu lampy żarzeniowej (T-M 6V 30W – TGL 10 619), którą umieszczono w miejscu diody (LED na schemacie 3). Widmo tej lampy, umieszczonej w obudowie kolorymetru SPEKOL, odpowiada widmu promieniowania ciała doskonale czarnego o temperaturze 2854 K. Zmieniając długość fali w przedziale od 400 do 800 nm z różnym krokiem odczytywane

było napięcie anodowe. Na podstawie tej zależności można było wyznaczyć czułość układu F_λ ze wzoru:

$$F_\lambda = \frac{U}{r}, \quad (3)$$

gdzie U to napięcie anodowe, zaś r to zdolność emisyjna ciała doskonale czarnego.

Znając czułość układu pomiarowego można było przejść do pomiarów rozkładu widmowego elektroluminescencji. W tym celu do układu w miejsce lampy żarzeniowej zostały podłączane kolejno: dioda czerwona, dioda niebieska, dioda żółta i dioda zielona (LED na rysunku 3). Dla każdej z badanych diod, w odpowiednio dobranym zakresie długości fali (kryterium było tu pojawienie się istotnego napięcia anodowego), zostało zmierzone napięcie anodowe. Następnie korzystając ze wzoru:

$$r_d = \frac{U}{F_\lambda}, \quad (4)$$

została wyznaczona zdolność emisyjna każdej diody. Ostatecznie, na podstawie pomiarów i wyliczonych wartości, obliczona została znormalizowana zdolności emisyjne r_d^N przy wykorzystaniu stałej normalizacji α , dobranej w taki sposób, że $F_\lambda^N = \alpha F_\lambda$ oraz $\max(F_\lambda^N) = 1$.

Na koniec, w oparciu o zmierzone wartości napięcia U oraz natężenia I prądu na badanych diodach, sporządzona została charakterystyka prądowo-napięciowa badanych elementów półprzewodnikowych i przedstawiona na odpowiednich wykresach zależności $I(U)$. Wyznaczone zostały również wartości energii fotonów emitowanych przez poszczególne diody.

3. Wyniki pomiarów

Pomiary, tak jak zostało to opisane w poprzedniej sekcji, rozpoczęto od cechowania układu pomiarowego. Szczeliny S_1 oraz S_2 (patrz schemat na rysunku 3) ustawione zostały na 0,3 mm. Światło z lampy żarzeniowej przeszło przez monochromator, dzięki czemu była możliwość zmierzenia napięcia anodowego U dla różnych długości fali λ z przedziału 400-800 nm z krokiem 20 nm. Wyniki tych pomiarów przedstawione zostały w tabeli 1, gdzie zamieszczono również wartości zdolności emisyjnej ciała doskonale czarnego o temperaturze 2854 K dla poszczególnych długości fali, potrzebne do wyznaczenia czułości układu zgodnie ze wzorem (3), z której następnie wyznaczono wartość znormalizowanej czułości F_λ^N .

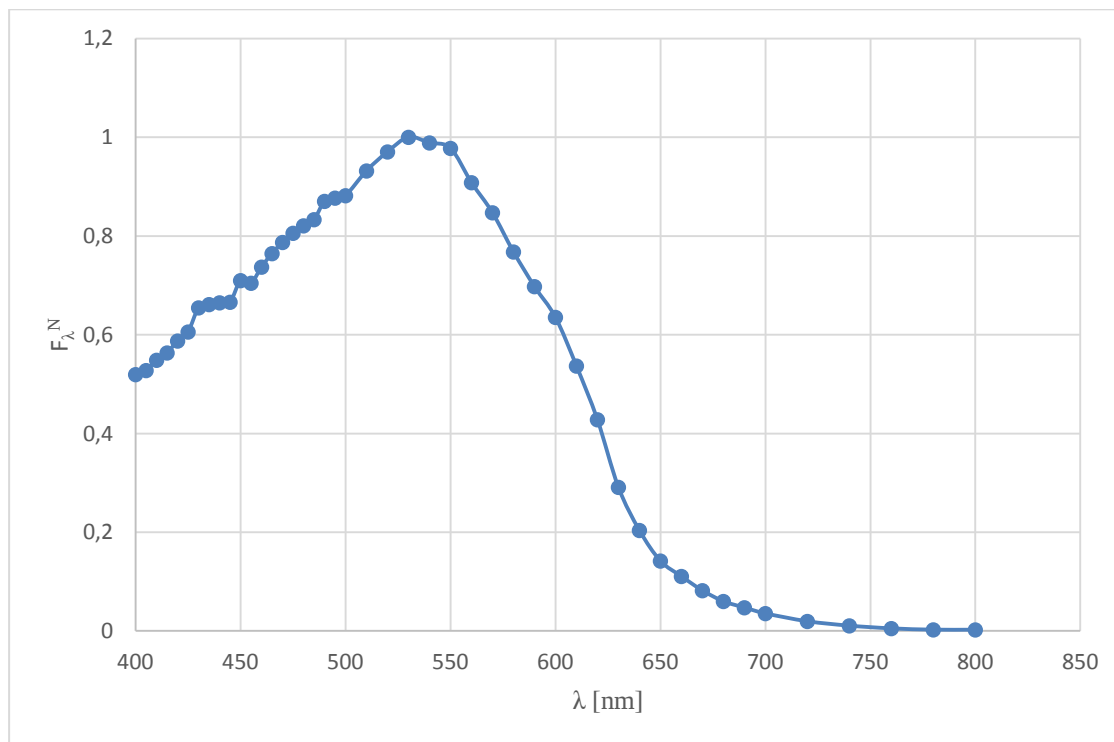
Tabela 1. Wyniki pomiarów napięcia anodowego dla różnych wartości długości fali otrzymane w procesie cechowania układu lampą żarzeniową oraz wyznaczone na ich podstawie wartości czułości oraz znormalizowanej czułości układu pomiarowego

λ [nm]	U [mV]	r (zdolność emisyjna c. d. c.)	F_λ	F_λ^N
400	5,2	0,1223	42,5184	0,519433
405	5,8	0,1343	43,1869	0,5276
410	6,6	0,147	44,89796	0,548503
415	7,4	0,1605	46,10592	0,563261
420	8,4	0,1747	48,08243	0,587407
425	9,4	0,1896	49,57806	0,605679

430	11	0,2053	53,58013	0,654571
435	12	0,2217	54,1272	0,661254
440	13	0,2389	54,41607	0,664783
445	14	0,2568	54,51713	0,666018
450	16	0,2754	58,09731	0,709756
455	17	0,2948	57,66621	0,704489
460	19	0,3149	60,33661	0,737112
465	21	0,3356	62,57449	0,764452
470	23	0,357	64,42577	0,787068
475	25	0,3791	65,94566	0,805636
480	27	0,4019	67,18089	0,820727
485	29	0,4252	68,2032	0,833216
490	32	0,4492	71,23776	0,870288
495	34	0,4737	71,77539	0,876856
500	36	0,4988	72,17322	0,881716
510	42	0,5506	76,28042	0,931892
520	48	0,6043	79,43075	0,970379
530	54	0,6597	81,85539	1
540	58	0,7167	80,92647	0,988652
550	62	0,7748	80,02065	0,977586
560	62	0,8341	74,33161	0,908085
570	62	0,8941	69,34347	0,847146
580	60	0,9547	62,84697	0,76778
590	58	1,0157	57,10348	0,697614
600	56	1,0769	52,00111	0,63528
610	50	1,138	43,93673	0,53676
620	42	1,1988	35,03504	0,428011
630	30	1,2592	23,82465	0,291058
640	22	1,3189	16,68057	0,203781
650	16	1,3779	11,61187	0,141858
660	13	1,436	9,052925	0,110597
670	10	1,493	6,697924	0,081826
680	7,6	1,5487	4,907342	0,059951
690	6,2	1,6032	3,867265	0,047245
700	4,8	1,6562	2,898201	0,035406
720	2,8	1,7576	1,593081	0,019462
740	1,6	1,8523	0,863791	0,010553
760	0,8	1,9399	0,412392	0,005038
780	0,4	2,0201	0,19801	0,002419
800	0,4	2,0928	0,191131	0,002335

Źródło: opracowanie własne.

Otrzymane wartości znormalizowanej czułości układu pomiarowego F_{λ}^N zostały również przedstawione na wykresie zależności od długości fali, który znajduje się na rysunku 4, w celu ułatwienia interpretacji wyników. Widać wyraźnie, że maksimum czułości osiągnięte jest dla wartości $\lambda = 530 \text{ nm}$ i w tych okolicach utrzymuje się na stosunkowo wysokim poziomie, przy czym znacząco i w szybkim tempie maleje dla długości fal świetlnych o wartościach powyżej 600 nm.



Rysunek 4. Wykres zależności znormalizowanej czułości układu pomiarowego od długości fali

Źródło: opracowanie własne.

Znając wartości czułości układu dla poszczególnych długości fali można było przejść do właściwego doświadczenia, czyli pomiarów rozkładu widmowego elektroluminescencji dla badanych diod LED świecących w kolorach czerwonym, zielonym, żółtym oraz niebieskim. W tym celu należało zwiększyć rozmiar szczeliny S_1 , przez którą wpadało światło diody. Wyniki tych pomiarów przedstawione zostały w tabelach 2-5. Zdolność emisyjna r_d każdej diody wyznaczona została za pomocą wzoru (4), a następnie znormalizowana.

Tabela 2. Wyniki pomiarów napięcia anodowego dla różnych długości fali wraz z wyznaczonymi wartościami zdolności emisyjnej oraz znormalizowanej zdolności emisyjnej dla diody czerwonej

λ [nm]	U [mV]	r_d	r_d^N
550	1,2	0,014996	0,000172
560	1,4	0,018835	0,000216
570	1,4	0,020189	0,000231
580	2	0,031823	0,000365

590	3,6	0,063043	0,000722
600	5,4	0,103844	0,00119
610	8,2	0,186632	0,002138
620	14	0,3996	0,004578
630	22	0,923413	0,010578
640	40	2,398	0,02747
650	56	4,82265	0,055245
660	72	7,953231	0,091107
670	86	12,8398	0,147084
680	100	20,37763	0,233433
690	110	28,44387	0,325834
700	120	41,405	0,474309
720	100	62,77143	0,719068
740	64	74,092	0,848749
760	36	87,2955	1
780	13	65,65325	0,752081
800	5	26,16	0,299672

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 3. Wyniki pomiarów napięcia anodowego dla różnych długości fali wraz z wyznaczonymi wartościami zdolności emisyjnej oraz znormalizowanej zdolności emisyjnej dla diody niebieskiej

λ [nm]	$\square$ [mV]	$\square_{\square}$	$\square_{\square}$
430	2,4	0,044793	0,01433
440	4	0,073508	0,023516
450	10	0,165737	0,053021
460	34	0,563505	0,18027
470	110	1,707391	0,54621
480	210	3,125889	1
490	130	1,824875	0,583794
500	70	0,969889	0,310276
510	32	0,419505	0,134203
520	15	0,188844	0,060413
530	7,8	0,09529	0,030484
540	4,8	0,059313	0,018975
550	3,8	0,047488	0,015192
560	3	0,04036	0,012911
570	2,2	0,031726	0,010149

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 4. Wyniki pomiarów napięcia anodowego dla różnych długości fali wraz z wyznaczonymi wartościami zdolności emisyjnej oraz znormalizowanej zdolności emisyjnej dla diody żółtej

λ [nm]	$\square$ [mV]	$\square_{\square}$	$\square_{\square}$
540	2,6	0,032128	0,006416
550	3	0,03749	0,007487
560	5	0,067266	0,013434
570	14	0,201894	0,040321
580	42	0,66829	0,133466
590	130	2,276569	0,454659
600	220	4,230679	0,844919
610	220	5,0072	1
620	130	3,710571	0,741047
630	60	2,5184	0,502956
640	26	1,5587	0,311292
650	14	1,205663	0,240786
660	7,6	0,839508	0,16766
670	5,4	0,80622	0,161012
680	4	0,815105	0,162787
690	3,2	0,827458	0,165254
700	3	1,035125	0,206727
720	2,6	1,632057	0,325942

Źródło: opracowanie własne.

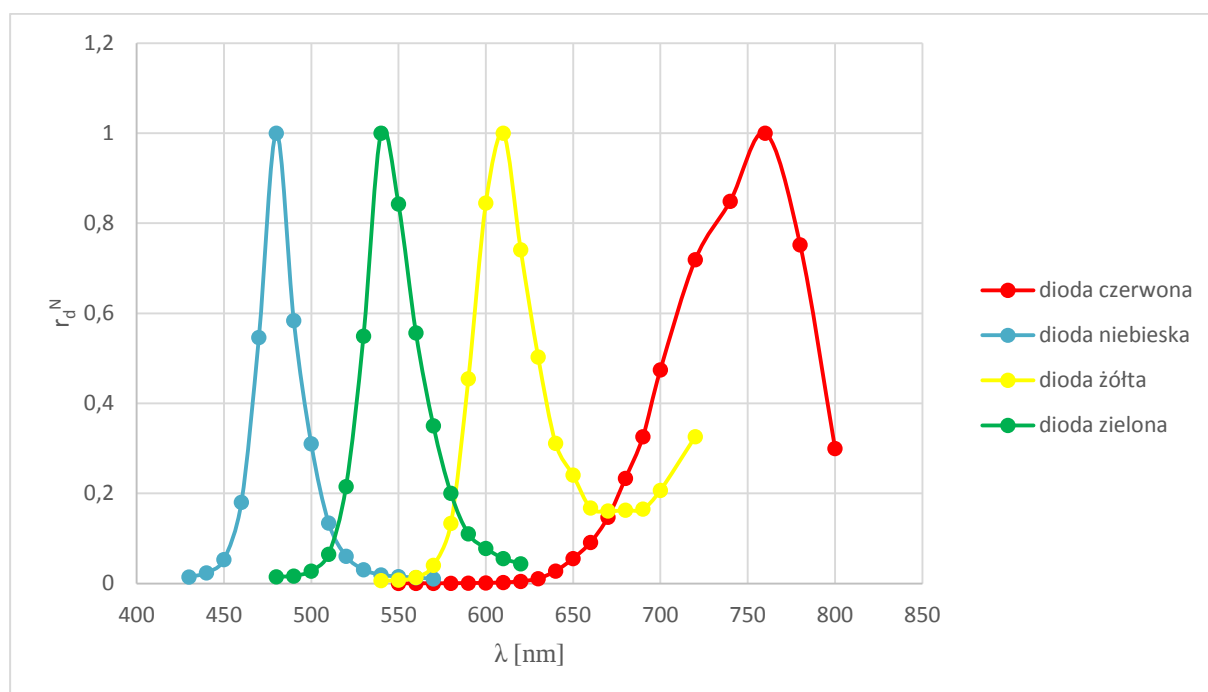
Tabela 5. Wyniki pomiarów napięcia anodowego dla różnych długości fali wraz z wyznaczonymi wartościami zdolności emisyjnej oraz znormalizowanej zdolności emisyjnej dla diody zielonej

λ [nm]	$\square$ [mV]	$\square_{\square}$	$\square_{\square}$
480	2,2	0,032747	0,014723
490	2,6	0,036498	0,016409
500	4,4	0,060964	0,027409
510	11	0,144205	0,064833
520	38	0,478404	0,215086
530	100	1,221667	0,549251
540	180	2,224241	1
550	150	1,874516	0,842767
560	92	1,237697	0,556458
570	54	0,778732	0,350111
580	28	0,445527	0,200305
590	14	0,245169	0,110226
600	9	0,173073	0,077812
610	5,4	0,122904	0,055257

620	3,4	0,097046	0,043631
-----	-----	----------	----------

Źródło: opracowanie własne.

Wyniki zestawione w tabelach 2-5 zostały podsumowanie na wykresie zależności znormalizowanych wartości zdolności emisyjnych badanych diod elektroluminescencyjnych od długości fali, który przedstawiony został na rysunku 5. Analiza otrzymanych krzywych pozwala stwierdzić, że maksima znormalizowanej zdolności emisyjnej poszczególnych diod odpowiadają zakresom długości fal odpowiadającym kolorom ze spektrum światła widzialnego w jakim świecą. Maksimum dla diody czerwonej zostało otrzymane dla długości fali $\lambda = 780 \text{ nm}$ (627-780 nm), dla diody niebieskiej $\lambda = 480 \text{ nm}$ (436-495 nm), żółtej $\lambda = 610 \text{ nm}$ (566-607 nm), zaś w przypadku diody zielonej maksimum wypadło dla $\lambda = 540 \text{ nm}$ (495-566 nm). W nawiasach zamieszczono zakresy, które przyjmuje się za odpowiadające poszczególnym kolorom światła.



Rysunek 5. Wykres zależności znormalizowanej zdolności emisyjnej od długości fali dla diody czerwonej, niebieskiej, żółtej i zielonej

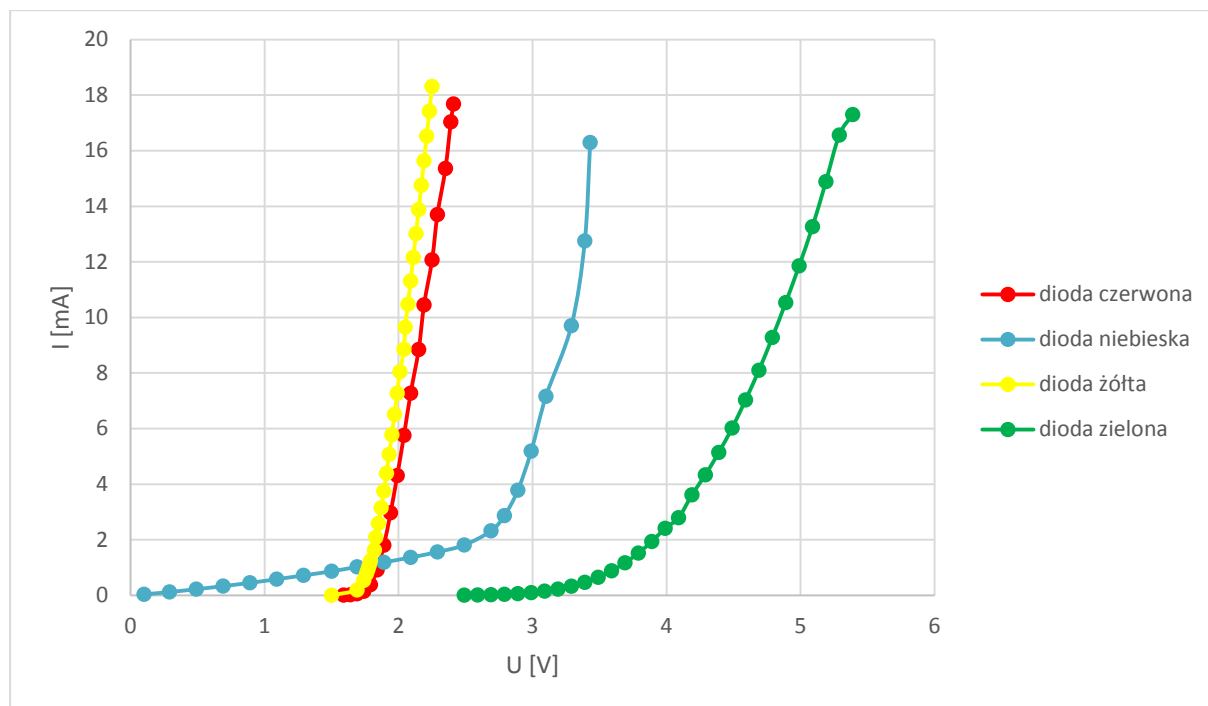
Źródło: opracowanie własne.

Na koniec zmierzone zostały charakterystyki prądowo-napięciowe każdej diody w układzie z zasilaczem i amperomierzem, zgodnie z rysunkiem 3. Charakterystyki te zostały zdjęte tylko w kierunku przewodzenia, a wyniki zestawiono w tabeli 6. Zmierzone wartości zostały zbiorczo graficznie przedstawione na rysunku 6. Otrzymane charakterystyki prądowo-napięciowe nie są w pełni prawidłowe – na przykład rejestrowany był przepływ prądu pomimo braku widocznego świecenia diody. Spowodowane mogło to być zużyciem badanych elementów (szczególnie diody niebieskiej). W związku z powyższym za napięcie aktywacji przyjęty został próg widzialnego świecenia, to znaczy napięcie, powyżej którego pojawiało się świecenie diody widoczne gołym okiem. Wyniki tych pomiarów zebrano w Tabeli 7.

Tabela 6. Wyniki pomiarów zależności prądu od napięcia na diodzie czerwonej, niebieskiej, żółtej oraz zielonej w kierunku przewodzenia

dioda czerwona		dioda niebieska		dioda żółta		dioda zielona	
□ [V]	□ [mA]	□ [V]	□ [mA]	□ [V]	□ [mA]	□ [V]	□ [mA]
1,59	0,008	0,1	0,036	1,5	0,002	2,49	0,006
1,64	0,021	0,29	0,122	1,69	0,193	2,59	0,012
1,69	0,055	0,49	0,223	1,74	0,537	2,69	0,021
1,74	0,145	0,69	0,333	1,76	0,771	2,79	0,036
1,79	0,382	0,89	0,452	1,77	0,907	2,89	0,06
1,84	0,915	1,09	0,582	1,78	1,064	2,99	0,096
1,89	1,803	1,29	0,72	1,79	1,238	3,09	0,15
1,94	2,97	1,5	0,867	1,82	1,629	3,19	0,224
1,99	4,309	1,69	1,025	1,83	2,083	3,29	0,328
2,04	5,756	1,89	1,189	1,85	2,59	3,39	0,467
2,09	7,273	2,09	1,366	1,87	3,15	3,49	0,649
2,15	8,845	2,29	1,561	1,89	3,747	3,59	0,882
2,19	10,45	2,49	1,811	1,91	4,391	3,69	1,17
2,25	12,069	2,69	2,321	1,93	5,073	3,79	1,52
2,29	13,702	2,79	2,868	1,95	5,78	3,89	1,936
2,35	15,36	2,89	3,782	1,97	6,512	3,99	2,411
2,39	17,036	2,99	5,189	1,99	7,27	4,09	2,792
2,41	17,68	3,1	7,161	2,01	8,048	4,19	3,616
		3,29	9,703	2,04	8,85	4,29	4,335
		3,39	12,752	2,05	9,65	4,39	5,141
		3,43	16,294	2,07	10,474	4,49	6,02
				2,09	11,31	4,59	7,03
				2,11	12,16	4,69	8,098
				2,13	13,015	4,79	9,279
				2,15	13,88	4,89	10,533
				2,17	14,755	4,99	11,855
				2,19	15,636	5,09	13,265
				2,21	16,525	5,19	14,886
				2,23	17,421	5,29	16,561
				2,25	18,31	5,39	17,3

Źródło: opracowanie własne.



Rysunek 6. Charakterystyki prądowo-napięciowe diody czerwonej, niebieskiej, żółtej i zielonej

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 7. Wyniki pomiarów napięcia, powyżej którego widzialne stawało się świecenie badanych diod

Próg widzialnego świecenia	
Dioda czerwona	1,66V
Dioda niebieska	2,23 V
Dioda zielona	2,02 V
Dioda żółta	1,69 V

Źródło: opracowanie własne.

Finalnie, w oparciu o zmierzone wielkości i zgodnie z wyrażeniem (1), poniżej którego zamieszczono wartości stałych fizycznych występujących w równaniach, obliczone zostały energie fotonów emitowanych przez poszczególne diody za pomocą następujących wzorów:

$$E = \frac{h}{\lambda}, \quad (5)$$

gdzie λ to długość fali odczytana z wykresów zdolności emisyjnych poszczególnych diod, oraz

$$E = eU, \quad (6)$$

gdzie U to napięcie, przy którym dioda zaczyna świecić. Takie podejście pozwala porównać wyniki uzyskane za pomocą dwóch niezależnych wyrażań i tym samym zweryfikować rozmiar popełnianego błędu przy wyznaczaniu wartości energii fotonów. Wyniki obliczeń przedstawiono w Tabeli 8. Jak widać, otrzymane wyniki zachowują kolejność wielkości

energii fotonów emitowanych przez poszczególne diody, jednak jednocześnie otrzymane wartości różnią się dość znacznie, nawet o 1 eV.

Tabela 8. Wyniki obliczeń energii za pomocą dwóch niezależnych wyrażeń dla diody czerwonej, niebieskiej, zielonej i żółtej

Dioda	λ odczytane z wykresów [m]	□ wzór (5) [eV]	□ wzór (6) [eV]
czerwona	0,00000076	1,631370961	2,659613191
niebieska	0,00000048	2,583004021	3,572853865
zielona	0,00000061	2,296003574	3,236396774
żółta	0,00000054	2,032527754	2,707678489

Źródło: opracowanie własne.

4. Wnioski

Nim przeprowadzono planowane doświadczenia, przeprowadzone zostało cechowanie układu pozwalające uzyskać niezbędną do interpretacji mierzonych wielkości wartość czułości układu. Cechowanie układu pomiarowego wykonane zostało przy wykorzystaniu lampy żarzeniowej typu T-M 6V 30W – TGL 10 619, która odpowiada promieniowaniu ciała doskonale czarnego o temperaturze 2854 K i wykazało, że maksimum czułości układu osiągnięte jest przy długości fali 530 nm.

Pomiar rozkładu widmowego elektroluminescencji pozwolił stwierdzić, że dla badanej diody czerwonej maksimum jej zdolności emisyjnej osiągnięte jest dla długości fali $\lambda = 780$ nm, dla diody niebieskiej $\lambda = 480$ nm, dla diody zielonej $\lambda = 540$ nm, zaś dla diody żółtej $\lambda = 610$ nm. Otrzymane wyniki odpowiadają zakresom kolorów ze spektrum światła widzialnego, w których świecą badane diody.

Wyznaczone charakterystyki prądowo-napięciowe nie były w pełni prawidłowe, co można stwierdzić np. w wypadku diody niebieskiej przez znaczny przepływ prądu, pomimo braku świecenia. Wpłynęło to na kolejność i kształt charakterystyk pomimo powtórzenia pomiarów (idealne krzywe powinny być ostrzejsze – powinien powstać wyraźny wzrost natężenia prądu powyżej pewnej wartości napięcia, czyli tak zwanego napięcia progowego). Taki stan rzeczy można wytłumaczyć najprawdopodobniej zużyciem badanych diod. Same krzywe są jednak jakościowo poprawne i przedstawiają teoretyczne zależności prądowo-napięciowe dla diod elektroluminescencyjnych.

Na koniec wyznaczone zostały wartości energii emitowanych przez badane diody fotonów za pomocą dwóch niezależnych wyrażeń. W oparciu o zmierzone wartości napięcia, w którym dana dioda zaczynała widocznie świecić, udało się uzyskać prawidłowe jakościowo wyniki energii fotonów emitowanych przez badane diody (kolejność w szeregu rosnącej energii), jednak ilościowo wyniki te różnią się od energii obliczonych na podstawie odczytanych z wykresów długości fal o nawet 1 eV.

Bibliografia:

1. Edwards, K. D. (2013). Light Emitting Diodes. University of California at Irvine. (<https://web.archive.org/web/20190214175634/http://faculty.sites.uci.edu/chem11/files/2013/11/RDGLLED.pdf>).
2. Goucher, F. S., Pearson, G. L., Sparks, M., Teal, G. K., Shockley, W. (1951). Theory and Experiment for a Germanium p–n Junction, *Physical Review*, 81, 637-638.
3. Hook, J. R., Hall, H. E. (2001). *Solid State Physics*. John Wiley & Sons.
4. Jorio, A., Dresselhaus, G., Dresselhaus, M. S. (2007). *Carbon Nanotubes: Advanced Topics in the Synthesis, Structure, Properties and Applications*. Springer Science & Business Media, New York.
5. Lum, Q. C. (1888) Über Fluorescenz und Phosphorescenz, I. Abhandlung (On fluorescence and phosphorescence, first paper). *Annalen der Physik*, 34, 446-463.
6. Mohr, P. J.; Newell, D. B.; Taylor, B. N. (2016). CODATA recommended values of the fundamental physical constants: 2014. *Reviews of Modern Physics*, 88, 035009.
7. NIST (2018). 2018 CODATA Value: elementary charge. The NIST Reference on Constants, Units, and Uncertainty. (Strona internetowa: <https://physics.nist.gov/cgi-bin/cuu/Value?e> , dostęp 24.07.2021).
8. Panofsky, W. K. H.; Phillips, M. (1962). *Classical Electricity and Magnetism*. Dover Publications, New York.
9. Shockley, W. (1949). The Theory of p-n Junctions in Semiconductors and p-n Junction Transistors, *The Bell System Technical Journal*, Short Hills, New York, American Telephone and Telegraph Company, 435-489.
10. Sparkes, J. (1994). *Semiconductor Devices* (2nd edition). CRC Press.
11. Valeur, B., Berberan-Santos, M. N. (2011). A Brief History of Fluorescence and Phosphorescence before the Emergence of Quantum Theory. *Journal of Chemical Education*, 88, 731-738.

9. ANALIZA STĘŻENIA PYŁÓW ZAWIESZONYCH PM10 I PM2,5 PRZED I PO WPROWADZENIU „LOCKDOWNU” NA POCZĄTKU PANDEMII COVID-19

Monika Załuska

Politechnika Białostocka

Wydział Budownictwa i Nauk o Środowisku

Instytut Inżynierii Środowiska i Energetyki

Katedra Ciepłownictwa, Ogrzewnictwa i Wentylacji

ul. Wiejska 45E, 15-351 Białystok

E-mail: m.wysocka@doktoranci.pb.edu.pl

Streszczenie

Głównymi źródłami emisji zanieczyszczeń pyłowych i gazowych do powietrza atmosferycznego są trzy sektory gospodarki: przemysłowy, transportowy i ciepłowniczy. Wśród najbardziej rozpowszechnionych zanieczyszczeń powietrza można wyróżnić pyły zawieszone PM10 i PM2,5, które wywierają negatywny wpływ na organizm i zdrowie człowieka. Mikroskopijne cząsteczki pyłu są niezwykle szkodliwe z uwagi na zdolność do przedostawiania się do układu oddechowego i krwionośnego człowieka, co z kolei może prowadzić do chorób takich jak np.: astma, zapalenie dróg oddechowych, rak płuc, alergie. Poziom pyłów zawieszonych w powietrzu atmosferycznym jest zmienny i zależny od wielu czynników, np. natężenia transportu, lokalizacji źródeł przemysłowych, warunków pogodowych. Na początku 2020 r. miała miejsce niecodzienna sytuacja, ponieważ z uwagi na pandemię COVID-19 w połowie marca podjęto decyzję o „lockdownie”, czyli częściowym zamknięciu gospodarki. Zauważono zmniejszenie natężenia ruchu samochodowego z uwagi na przejście wielu branż w tryb pracy zdalnej oraz zatrzymanie lub też ograniczenie pracy wybranych zakładów przemysłowych, co z kolei mogło wpłynąć za zróżnicowanie stężeń pyłów PM10 i PM2,5 w stosunku do wartości z przed „lockdownu”.

Celem niniejszego referatu jest analiza stężenia pyłów zawieszonych PM10 i PM2,5 w mieście Białystok przed i po wprowadzeniu „lockdownu” na początku pandemii COVID-19 w Polsce. Zestawiono dane o stężeniach 24-godzinnych z okresu 01.02.2020 r. – 31.05.2020 r., zebrane przez stacje monitoringu jakości powietrza należące do Inspekcji Ochrony Środowiska.

Słowa kluczowe: pyły zawieszone, PM10, PM2,5, zanieczyszczenie powietrza, jakość powietrza, lockdown, COVID-19

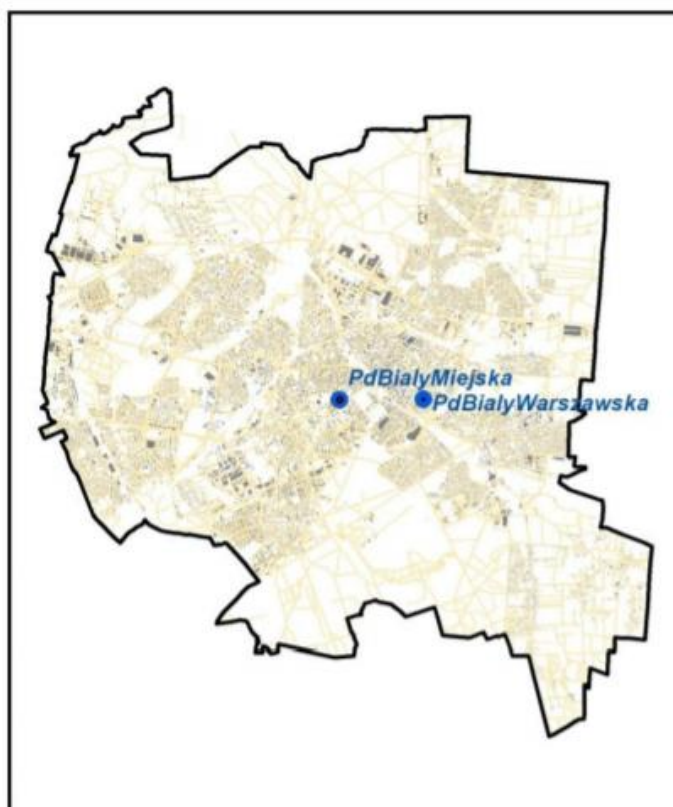
1. Wstęp

Ciągły rozwój gospodarczy, nieustannie rosnące potrzeby społeczeństwa powodują zwiększoną emisję zanieczyszczeń do powietrza. Trzy główne gałęzie gospodarki – energetyka, przemysł i transport – są generatorami wielu substancji obniżających jakość powietrza, takich jak metale ciężkie, związki siarki czy azotu (Le Quere i Raupach, 2009). Polska gospodarka wciąż jest oparta głównie na węglu, zarówno kamiennym jak i brunatnym, kolejno w strukturze paliw są ropa naftowa i gaz ziemny, przeważają jednak paliwa stałe (Juda-Rezler (red.), 2016, GUS, 2014). W wyniku spalania paliw powstają cząsteczki pyłu, które rozróżniamy pod kątem średnicy (Gaj, 2016). Pył zawieszony PM10 to swoista mieszanina zawieszonych w powietrzu cząsteczek o średnicy nie większej niż

10 mikrometrów (μm). W skład pyłu PM_{10} mogą wchodzić takie substancje toksyczne jak np. benzopireny, dioksyny i furany. Pył $\text{PM}_{2,5}$ to aerozol atmosferyczny o średnicy nie większej niż $2,5 \mu\text{m}$, który według Światowej Organizacji Zdrowia jest najbardziej szkodliwy dla zdrowia człowieka spośród innych zanieczyszczeń atmosferycznych, ponieważ z uwagi na mikroskopijne rozmiary z łatwością dostaje się bezpośrednio przez płuca do krwiobiegu, a potem z kolei do komórek, wpływając kancerogennie i chorobotwórczo. Z uwagi na wysoką szkodliwość, poziom pyłów zawieszonych jest stale monitorowany.

2. Materiał i metody

Przedmiotem badania jest stężenie pyłów zawieszonych PM_{10} i $\text{PM}_{2,5}$ na terenie miasta Białystok na przełomie wprowadzania lockdownu w połowie marca 2020 r. na początku pandemii COVID-19 w Polsce. Zestawiono dane o stężeniach 24-godzinnych z okresu 01.02.2020 r. – 31.05.2020 r., zebrane przez stacje monitoringu jakości powietrza należące do Inspekcji Ochrony Środowiska. Na rysunku poniżej (Rys. 1) ukazano lokalizację stacji pomiarowych na terenie Aglomeracji Białostockiej.



Rysunek 1. Mapa Aglomeracji Białostockiej

Źródło: Załącznik nr 1 do Uchwały XXXIV/415/13 Sejmiku Województwa Podlaskiego z dnia 20.12.2013 r.

Pierwsza stacja pomiarowa jest zlokalizowana na ul. Warszawskiej 75A w Białymstoku, na obszarze zabudowy mieszkaniowej wielorodzinnej. Mierzone wybrane parametry:

- pył zawieszony PM_{10} (czas uśredniania 1-godzinny, tryb pomiaru ciągły (automatyczny)),
- pył zawieszony $\text{PM}_{2.5}$ (czas uśredniania 24-godzinny, tryb pomiaru codzienny).

Druga stacja pomiarowa znajduje się w obszarze zabudowy wielorodzinnej, blisko centrum miasta, przy ul. Waszyngtona 16. Mierzone wybrane parametry:

- pył zawieszony PM10 (czas uśredniania 24-godzinny, tryb pomiaru codzienny),
- pył zawieszony PM2.5 (czas uśredniania 1-godzinny, tryb pomiaru ciągły (automatyczny)).



Rysunek 2. Stacje pomiarowe GIOŚ przy ul. Warszawskiej 75A oraz przy ul. Waszyngtona 16 w Białymstoku

Źródło: <http://powietrze.gios.gov.pl/>

W analizowanym okresie, czyli od 01.02.2020 r. do 31.05.2020 r., trwał również sezon grzewczy, który zakończył się na początku maja 2020 r. Zamknięcie gospodarki, czyli tzw. „lockdown” został wprowadzony po 15.03.2020 r. Dane dotyczące stężenia pyłów zawieszonych PM10 i PM2,5 zestawiono na wykresach w celu zbadania wysokości stężeń w zależności od czasu. Dodatkowo wartości pomiarów PM10 i PM2,5 porównano z wartościami dopuszczalnymi określonymi w Rozporządzeniu Ministra Środowiska z dnia 24 sierpnia 2012 r. w sprawie poziomów niektórych substancji w powietrzu (Dz. U. 2012 poz. 1031) oraz z normami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (Tab.1.)

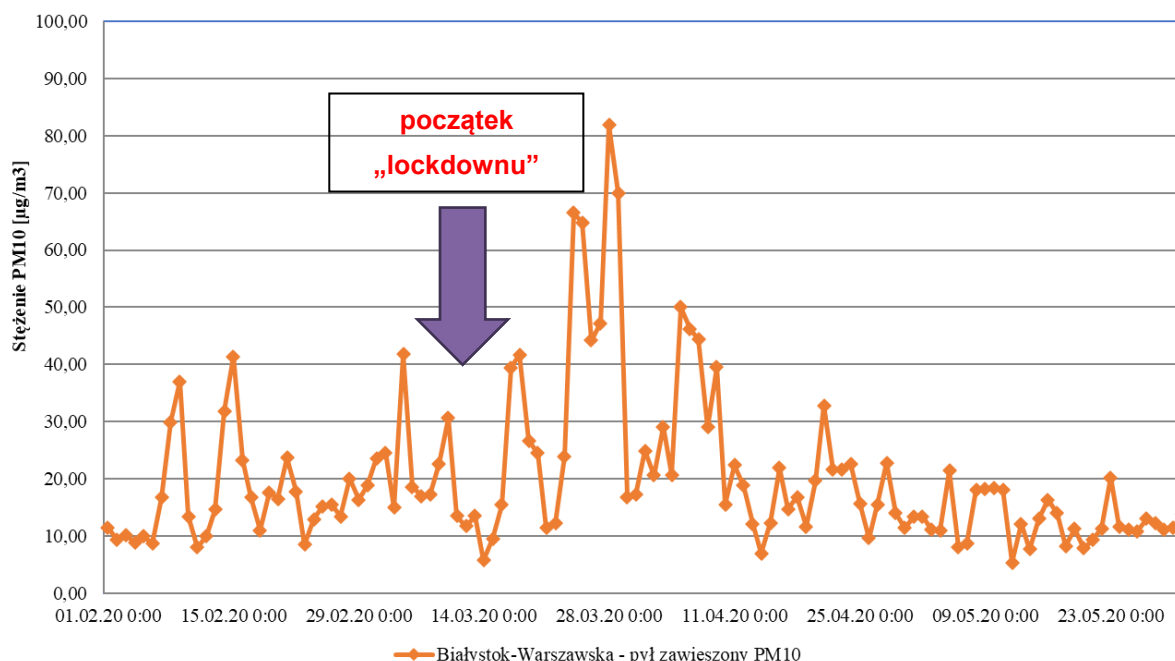
Tabela 1. Dopuszczalne stężenia zanieczyszczeń powietrza

Substancja	Okres uśredniania wyników pomiarów	Dopuszczalny poziom substancji w powietrzu wg Rozporządzenia	Dopuszczalny poziom substancji w powietrzu wg WHO
		[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]
Pył zawieszony PM10	24 godziny	50	50
	rok kalendarzowy	40	-
Pył zawieszony PM2,5	24 godziny	-	25
	rok kalendarzowy	25	-

Źródło: Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 24 sierpnia 2012 r. w sprawie poziomów niektórych substancji w powietrzu (Dz.U. 2012 poz. 1031 z późn. zm.) oraz WHO

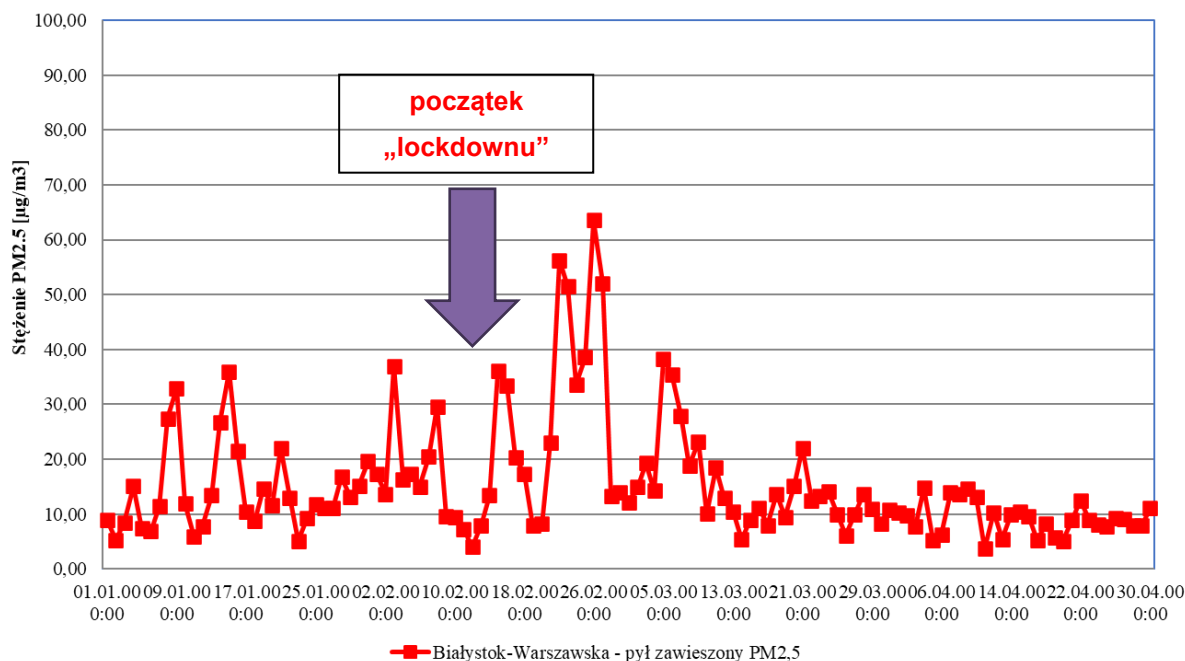
3. Wyniki i dyskusja

Na poniższych rysunkach (Rys. 3. – Rys. 6.) przedstawiono wyniki analizy stężenia PM10 i PM2,5 odnotowanych w okresie 01.02.2020 r. – 31.05.2020 r. w Białymstoku.



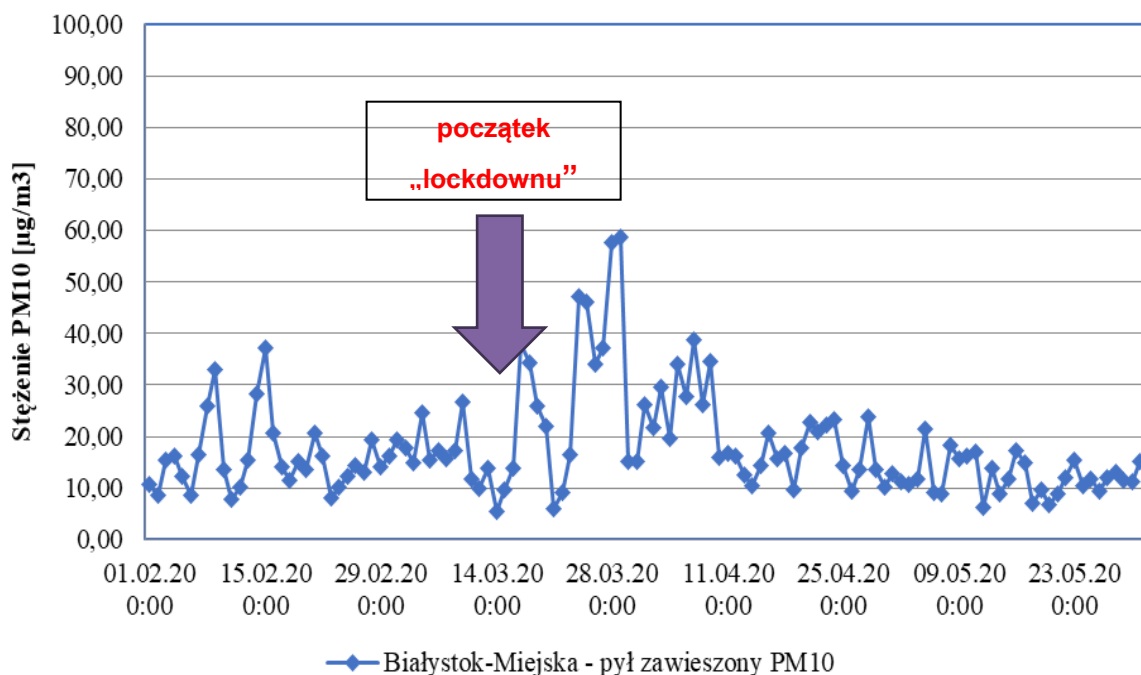
Rysunek 3. Stężenie PM10 – stacja pomiarowa ul. Warszawska

Wykres (Rys. 3.) przedstawia poziom stężenia PM10, zarejestrowany przez stację GIOŚ na ul. Warszawskiej. W otoczeniu stacji pomiarowej panuje budownictwo wielorodzinne, usługi oraz budynki użyteczności publicznej (przedszkole, sklepy). Zabudowa wielorodzinna jest przyłączona do miejskiej sieci ciepłowniczej. W badanym okresie 24-godzinne stężenie PM10 przekroczyło normę $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pięć razy. Po rozpoczęciu lockdownu stężenie PM10 podlegało znacznym wahaniom, co mogło być spowodowane zmniejszeniem ruchu samochodowego, ale również zwiększeniem zużycia paliw w kotłowniach przydomowych, co wynikało z tego, że dużo osób musiało zostać w domach w ramach pracy zdalnej, zatem wzrosło zapotrzebowanie na ciepło.



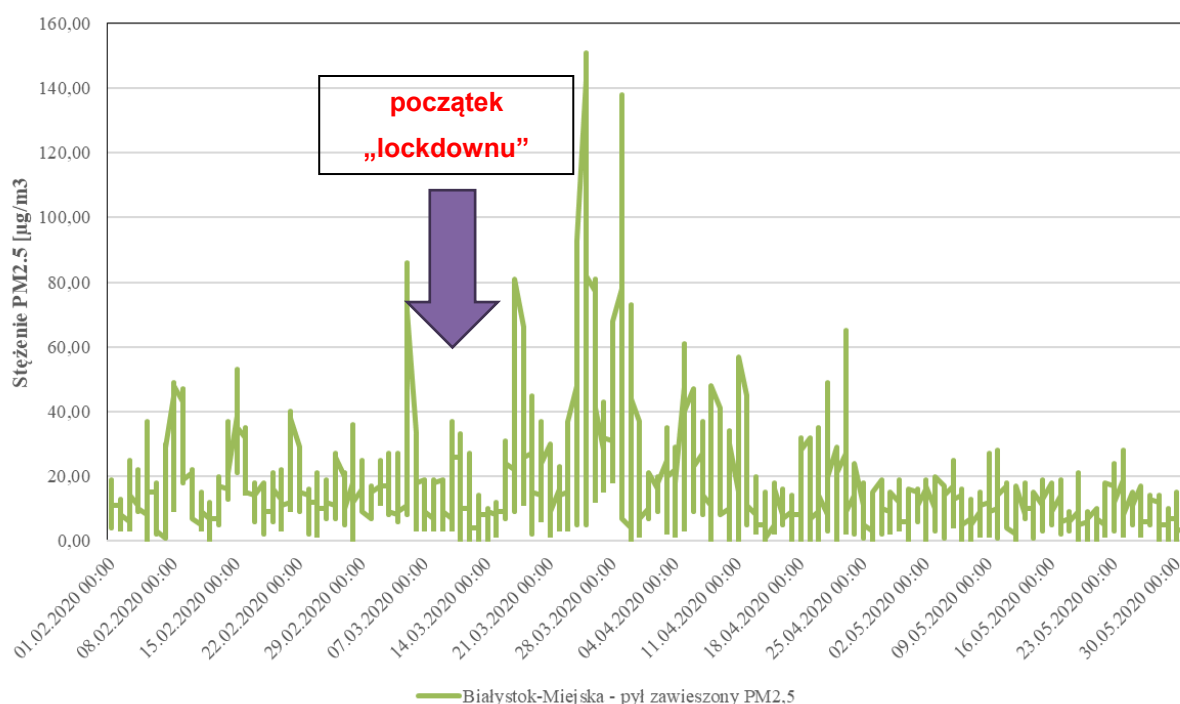
Rysunek 4. Stężenie PM2.5 – stacja pomiarowa ul. Warszawska

Wykres (Rys. 4.) przedstawia poziom stężeń PM2,5, zarejestrowany przez stację GIOŚ na ul. Warszawskiej. W badanym okresie 24-godzinne stężenie PM10 przekroczyło normę WHO wynoszącą 25 µg/m³ dwadzieścia razy. Po rozpoczęciu lockdownu stężenie PM2,5, podobnie jak w przypadku PM10, podlegało znacznym wahaniom. Prawdopodobną przyczyną było zróżnicowanie w natężeniu ruchu samochodowego, a także zwiększenie natężenia pracy kotłowni przydomowych, położonych na przyległych osiedlach, gdzie dominuje zabudowa jednorodzinna.



Rysunek 5. Stężenie PM10 – stacja pomiarowa ul. Waszyngtona

Wykres (Rys. 5.) przedstawia poziom stężenia PM₁₀, zarejestrowany przez stację GIOŚ na ul. Waszyngtona. Stacja znajduje się w centrum zabudowy wielorodzinnej, nieopodal osiedla znajdują się ruchliwe ulice, budynki usługowe, sklepy, szkoły, przedszkola i szpital. Zabudowa wielorodzinna, usługowa i użyteczności publicznej jest przyłączona do miejskiej sieci ciepłowniczej. W badanym okresie 24-godzinne stężenie PM₁₀ przekroczyło normę 50 µg/m³ cztery razy. Należy zauważyć, że stężenie PM₁₀ przebiega na niższym poziomie niż na stacji pomiarowej na ul. Warszawskiej. Po wprowadzeniu lockdownu stężenie PM₁₀ podlegało znacznym wahaniom, co mogło być wynikiem zmniejszenia natężenia ruchu samochodowego.



Rysunek 6. Stężenie PM_{2.5} – stacja pomiarowa ul. Waszyngtona

Wykres (Rys. 6.) przedstawia poziom stężenia PM_{2,5}, zarejestrowany przez stację GIOŚ na ul. Waszyngtona. W analizowanym okresie 24-godzinne stężenie PM_{2,5} przekroczyło normę WHO równą 25,00 µg/m³ w ciągu pięćdziesięciu dni. Stężenie PM_{2,5} w badanym okresie było wyższe niż na stacji pomiarowej na ul. Warszawskiej. Po wprowadzeniu lockdownu zaobserwowano znaczne wahania stężenia PM_{2,5}, co może być rezultatem zróżnicowania w natężeniu ruchu samochodowego czy też wzrostu zapotrzebowania na ciepło.

4. Wnioski

Ciągłe monitorowanie stężenia zanieczyszczeń w powietrzu jest niezbędne, aby móc wdrażać działania zapobiegawcze w celu polepszenia jakości powietrza. Analiza stężeń PM₁₀ i PM_{2,5} odnotowanych na dwóch stacjach państwowego monitoringu środowiska pokazuje, że w badanym okresie odnotowano przekroczenia norm krajowych i WHO, zwłaszcza dla pyłu PM_{2,5} – około pięćdziesiąt dni z przekroczeniami w ciągu czterech miesięcy. Wahania

stężenia pyłu PM10 i PM2,5 po wprowadzeniu lockdownu mogły być spowodowane zróżnicowaniem natężenia ruchu samochodowego oraz zapotrzebowania na ciepło.

Bibliografia:

1. Gaj K. (2016). Powietrze atmosferyczne: jakość, zagrożenia, ochrona: praca zbiorowa. Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław.
2. GUS (2014). Ochrona Środowiska 2014, Główny Urząd Statystyczny, Warszawa.
3. Juda-Rezler K.(red.) (2016). Pyły drobne w atmosferze. Kompendium wiedzy o zanieczyszczeniu powietrza pyłem zawieszonym w Polsce. Biblioteka Monitoringu Środowiska, Warszawa.
4. Le Quere C., Raupach M. (2009). Trends in the sources and sinks of carbon dioxide. Nature Geoscience, 2, s. 831–836.
5. Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 24 sierpnia 2012 r. w sprawie poziomów niektórych substancji w powietrzu (Dz.U. 2012 poz. 1031 z późn. zm.).
6. Uchwała XXXIV/415/13 Sejmiku Województwa Podlaskiego z dnia 20.12.2013 r., dostęp pod adresem: <https://edziennik.bialystok.uw.gov.pl/legalact/2014/20/> (dostęp: 01.09.2021 r.).

Wykaz stron internetowych:

7. <http://powietrze.gios.gov.pl>, (01.09.2021 r.).

10. BADANIE SKUTECZNOŚCI WYBRANYCH CIŚNIENIOWYCH PROCESÓW MEMBRANOWYCH

Inż. Mateusz Zator

Politechnika Gdańska

Wydział Inżynierii Mechanicznej i Okrętownictwa

Jaczkowice 69, 55-200 Oława

E-mail: mateusz.zator.mail@gmail.com

Streszczenie: W pracy opisano czym jest membrana i na czym polega proces membranowy. Celem pracy jest zbadanie skuteczności procesów membranowych takich jak ultrafiltracja i nanofiltracja do doczyszczania wody. Wyznaczano stopnie zatrzymania poszczególnych indywiduów w danych procesach filtracji. Badanymi składnikami są: Azot ogólny, Fosfor ogólny, Fosforany, Chlorki, Siarczany, Jony magnezu

1. Wstęp

1.1. Definicja membrany

Membrana – faza (stała lub ciekła) rozdzielająca dwie inne fazy i działająca jako przegroda pasywna lub aktywna w transporcie materii pomiędzy tymi fazami, umożliwiającą przenikanie niektórych składników jednej fazy do drugiej.[1]

1.2. Struktura membran i ich podział

Stosuje się wiele kryteriów klasyfikacji membran. Głównym kryterium podziału przy klasyfikacji membrany jest materiał, struktura membrany oraz siła napędowa procesu.

1.2.1. Podział ze względu na materiał

Zakres dostępnych materiałów jest bardzo zróżnicowany. Różnice występują w składzie chemicznym oraz własnościach fizycznych. Najczęściej stosuje się podział na organiczne i nieorganiczne. Główne zalety materiałów organicznych to łatwe sposoby produkcji, różnorodność struktury, niska cena. Wadami natomiast są niska odporność na temperaturę, zmiany ciśnienia oraz wąskie przedziały pH roztworów które można rozdzielać. Materiały nieorganiczne charakteryzują się odpornością na zmiany ciśnienia, temperatury i pH rozdzielanych mediów. Wadami membran nieorganicznych jest łamliwość co wymaga odpowiednich konstrukcji. Projektowanie procesu wytwarzania wytrzymałych membran oraz większe koszty materiałów przekładają się na duże nakłady inwestycyjne, które podnoszą cenę takich membran.[2]

- *Organiczne*
 - *Hydrofobowe*: teflon, polifluorek winylu, polipropylen
 - *Hydrofilowe*: celuloza, poliamidy, polisulfony, poliwęglany, polialkohol winylowy, azotan celulozy, octan celulozy
- *Nieorganiczne*: tlenki metali np. ZrO_2 , grafit, szkło, metale

1.2.2. Podział ze względu na strukturę

Nieporowata

Membrany o wyjątkowo małych porach, takie jak luki molekularne między łańcuchami polimerów oparte na drganiach termicznych polimeru nazywane są „nieporowatymi”. [2]

Porowata

Membrany porowate charakteryzują tym, że interakcje między porami a permeatem mogą być zaniedbane. Sposób działa przypomina zwykłą filtrację, ponieważ kryterium separacji to różnica pomiędzy średnicą porów a wielkością zatrzymywanych substancji. [2]

1.2.3. Podział ze względu na siłę napędową procesu.

Zasada rozdziału w technikach membranowych opiera się na wykorzystaniu różnicy ciśnień, różnicy stężeń i różnicy potencjału elektrycznego. Dzięki sile napędowej po podaniu mieszaniny zwanej nadawą na membranę zachodzi rozdziel na strumień zatężony zwany retentatem oraz strumień oczyszczony zwany permeatem. [3]

1.3. Procesy membranowe – podział i zastosowanie

Procesy separacji membranowej mają szerokie zastosowanie w przemyśle chemicznym i innych branżach takich jak branża medyczna. W zakładowych instalacjach oczyszczania wody w których nie stosuje się biologicznego oczyszczania, jak również jako część większej instalacji tak aby odzyskać surowce i stosować zamknięty obieg surowców.

Tabela 9 Podział procesów membranowych i ich zastosowanie. [4], [5]

Proces	Rodzaj membrany	Siła napędowa	Mechanizm rozdziału	Zakres zastosowań
Mikrofiltracja	Symetryczne, porowate	Różnica ciśnień 0,02-0,2 MPa	Sitowy	Klarowanie roztworów
Ultrafiltracja	Asymetryczne, porowate	Różnica ciśnień 0,05-1 MPa	Sitowy i dyfuzyjny	Rozdział roztworów makrocząsteczek i koloidów
Nanofiltracja	Asymetryczne, nieporowate	Różnica ciśnień 0,5-2 MPa	Sitowy i dyfuzyjny	Rozdział małych związków organicznych i wybranych soli
Odwrocona osmoza	Asymetryczne, nieporowate	Różnica ciśnień 0,6-10 MPa	Dyfuzyjny	Rozdział soli i mikrocząsteczek z roztworów
Dializa	Symetryczne mikroporowate membrany	Różnica stężeń	Dyfuzyjny	Usuwanie jonów z roztworów
Elektrodializa	Membrany jonowymienne	Różnica potencjału elektrycznego	Odziaływania elektrostatyczne	Oczyszczanie roztworów, odzysk

				składników
Dializa Donnana	Membrany jonowymienne	Różnica stężeń	Dyfuzyjny	Odsalanie elektrolitów
Piezodializa	Mozaikowe membrany jonowymienne	Różnica stężeń	Dyfuzyjny	Rozdział mieszanin ciekłych
Perwaporacja	Membrany nieporowate	Różnica aktywności termodynamicznej i ciśnień	Dyfuzyjny z przemianą fazową I rodzaju	Rozdział mieszanin ciekłych
Destylacja membranowa	Membrany porowate liofobowe	Różnica prężności par	Dyfuzyjny	Rozdział mieszanin ciekłych

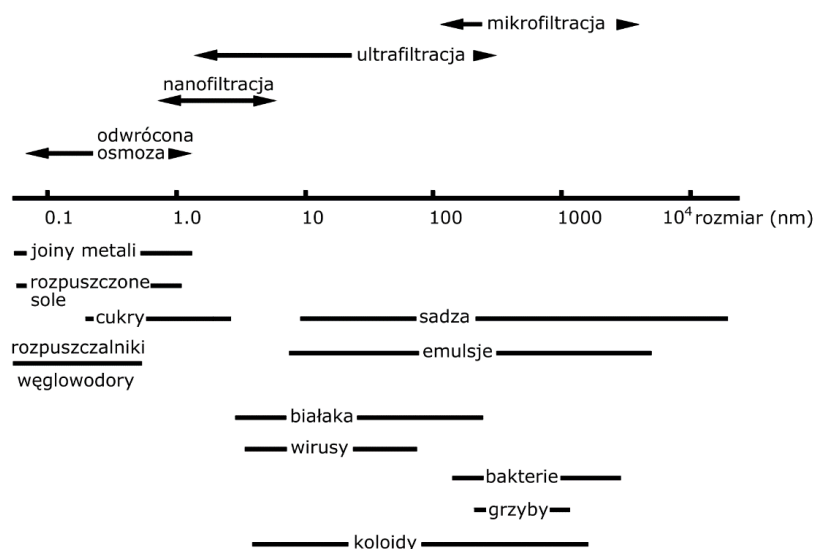
1.4. Ciśnieniowe procesy membranowe

W Mikrofiltracji wykorzystuje się membrany o strukturze symetrycznej. Wykonane są zwykle z cienkiej folii polimerowej o jednolitym rozmiarze porów i wysokiej gęstości porów około 80%. Mechanizmem rozdziału jest różnica w wielkości cząstek i porów. Wysokie gęstości porów membran na ogół oznaczają, że opór hydrodynamiczny jest niski. Zakres pracy utrzymywany jest w zakresie 0,02-0,2 MPa.[5]

W ultrafiltracji, membrany mają strukturę asymetryczną, używane są do rozdziału koloidów oraz roztworów makrocząstek takich jak naturalne polimery czyli skrobia czy białka. Separacja polega na mechanizmie sitowo dyfuzyjnym. Proces prowadzi się pod ciśnieniem 0,05-1 MPa.[4]

Nanofiltracja jest ciśnieniowym procesem separacji wykorzystującym półprzepuszczalną membranę. Jednym z zastosowań tego procesu jest zmiękczenie wody do celów technologicznych gdy odsolenie na wysokim poziomie nie jest konieczne.[5] Nanofiltracja jest również coraz szerzej stosowana w przetwórstwie żywności. Proces prowadzi się pod ciśnieniem 0,5-2 MPa.

Odwrócona osmoza opiera się na dyfuzyjnym mechanizmie separacji. stosowana jest do separacji jonów. Membrana jest lita i hydrofilowa, ma budowę spiralną ze względu na ciśnienie procesu wynoszące 0,6-10 MPa.[5]



Rysunek 7. Zastosowanie ciśnieniowych procesów membranowych do zatrzymywania wybranych substancji.[5]

1.5. Metoda obliczeń

Efektywność separacji membranowej danego składnika na danym etapie filtracji może być określana za pomocą współczynnika retencji R .

$$R = \frac{C_n - C_p}{C_n} = \left(1 - \frac{C_p}{C_n}\right)$$

Gdzie:

C_n – stężenie substancji rozpuszczonej w roztworze rozdzielanym, mol/m³, mg/l

C_p – stężenie substancji rozpuszczonej w filtracie, mol/m³, mg/l.[6]

2. Metoda badań i wyniki

Badania były prowadzone w trzech kolejnych dniach. Proces odbywał się z użyciem wody kranowej której skład i temperatura nie zmieniały się znacznie w trakcie prowadzenia eksperymentu. Procesy prowadzono utrzymując ciśnienie pięciu barów. Próbki pobierane były z nadawy przed prowadzeniem procesu oraz po ustaleniu się przepływu permeatu. Membrany po procesie były regenerowane w procesie backflush. Oznaczanie wykonywane jest z użyciem testów kuwetowych. Poległo to na przygotowaniu wybranego testu zgodnie z instrukcją dostarczoną przez producenta, następnie po przygotowaniu wkładano kuwety do spektrofotometru i następnie przeliczano absorbancje z wykorzystaniem oprogramowania na zawartość składnika w mg/l.

Tabela 10 Średnie wyniki dla ultrafiltracji

	C_n [mg/l]	C_p [mg/l]	R [%]
Azot ogólny	10,20	9,87	3,27%
Fosfor ogólny	0,362	0,131	63,75%
Fosforany	0,104	0,103	0,64%
Chlorki	154,33	158,67	0,00%
Siarczany	105,17	107,97	0,00%
Jony magnezu	13,35	18,40	0,00%

Tabela 11 Średnie wyniki dla nanofiltracji

	C_n [mg/l]	C_p [mg/l]	R [%]
Azot ogólny	9,62	9,18	4,54%
Fosfor ogólny	0,126	0,053	57,56%
Fosforany	0,102	0,035	66,12%
Chlorki	161,67	155,00	4,12%
Siarczany	107,30	63,43	40,88%
Jony magnezu	17,65	9,98	43,48%

3. Dyskusja wyników

Zebrałe w trakcie eksperymentu wyniki pozwoliły ocenić w jakim stopniu wybrane składniki wody zatrzymywane są w procesie ultrafiltracji i nanofiltracji. W obliczaniu stopnia zatrzymania w przypadku ujemnego wyniku przyjmowano zero. W tabeli [2] zestawiających uśrednione wyniki procesu ultrafiltracji można zaobserwować zatrzymanie się azotu ogólnego i fosforu ogólnego. Przypadki wzrostu stężenia fosforanów, chlorków, siarczanów i jonów magnezu po procesie mogą oznaczać błędy podczas przeprowadzania eksperymentu lub

zajście nieprzewidzianych zjawisk fizykochemicznych podczas wykonywania pomiarów. W tabeli [3] zawierających uśrednione wyniki procesu nanofiltracji zatrzymywane są składniki takie jak azot ogólny, fosfor ogólny, fosforany, siarczany i jony magnezu. Porównanie wyników i ich analiza pozwoliły na stwierdzenie, że proces ultrafiltracji nie sprawdza się w zatrzymywaniu wybranych indywiduów. Jednym z dwóch składników który był zatrzymywany jest azot ogólny ze stopniem retencji [3,27%]. Małe stopnie zatrzymania podają w wątpliwość efektywność procesu ultrafiltracji w oczyszczaniu tego indywiduum. Fosfor ogólny którego stopień zatrzymania wyniósł [63,75%] zatrzymywany był najlepiej. Zastosowanie ultrafiltracji do oczyszczania wody z fosforu ogólnego jest dobrym rozwiązaniem. W procesie nanofiltracji z kłopotliwym składnikiem okazały się chlorki, ponieważ nie powinny być zatrzymywane ze względu na wielkość jonu. Wiedząc o wrażliwości membrany do nanofiltracji na chlorki przy równoczesnym stosunkowym dużym ich stężeniu w nadawie, wyjaśnić można stopnie zatrzymania [4,12%,] tabela [3]. Porównując te procesy nanofiltracja okazała się lepszym rozwiązaniem do filtracji azotu ogólnego i fosforu ogólnego. Największym stopniem zatrzymania w obu procesach charakteryzował się fosfor ogólny. Wyznaczone średnie stopnie zatrzymania indywiduów tabele [2, 3] wykazały, że skuteczniejszym procesem membranowym w separacji wybranych indywiduów jest nanofiltracja. O wiele lepsze zatrzymywanie w procesie nanofiltracji wybranych składników wody wywołuje mylne wrażenie, że w procesie oczyszczania danego medium wystarczy tylko proces nanofiltracyjny. Projektując instalację membranową na potrzeby przemysłu nie wystarczy jednak zastosowanie tylko membrany do nanofiltracji. Zastosowanie wstępnego oczyszczania nadawy jest wymagane by zmniejszyć potrzebę częstego czyszczenia membrany i zmniejszyć ryzyko np. biofoulingu.

Bibliografia:

1. S. Judd and B. Jefferson, *Membranes for Industrial Wastewater Recovery and Re-use*. 2003.
2. U. Tadashi, *Science and Technology of Separation Membranes*. Wiley, 2017.
3. T. Stephenson, S. Judd, B. Jefferson, and K. Brindle, *Membrane Bioreactors for Wastewater Treatment*. London: IWA Publishing, 2000.
4. A. L. Kowal and M. Świdorska-Bróż, *Oczyszczanie wody*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN S.A., 2009.
5. K. Scott and R. Hughes, *Industrial membrane separation technology*. 1997.
6. J. Królikowska, "Urządzenia inżynierskie z ruchem wirowym stosowane na sieci kanalizacyjnej do zmniejszenia ładunku zawiesiny w ściekach deszczowych," *Inżynieria Ekol.*, 2011.

11. ZNACZENIE OŚWIETLENIA W PRODUKCJI DROBIARSKIEJ

Albert Fusik

Studenckie Koło Naukowe Pasjonatów Higieny i Dobrostanu Zwierząt

Opiekun Koła Naukowego: dr hab. Dorota Witkowska, prof. UWM

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Wydział Bioinżynierii Zwierząt

Katedra Higieny Zwierząt i Środowiska

Ul. Oczapowskiego 5, 10-719 Olsztyn

E-mail: albert.fusik@student.uwm.edu.pl

1. Wstęp

Oświetlenie jest jednym z głównych czynników środowiskowych wpływających na zachowanie, poziom dobrostanu i wyniki produkcyjne drobiu. Za pomocą regulacji natężenia, częstotliwości oraz barwy światła, możliwe jest kontrolowanie funkcji fizjologicznych ptaków (Barros i in. 2020). Odpowiednio dobrany program świetlny warunkuje przystosowanie ptaków do środowiska w pierwszych dniach ich życia i dalej w okresie odchowu (Aguilar i in. 2017).

Światło jest najważniejszym bodźcem wpływającym na rytm dobowy ptaków, decyduje ile godzin w ciągu dnia zwierzę jest aktywne, a co za tym idzie wpływa na spożycie paszy i pośrednio na efektywność chowu. Należy zadbać jednak o optymalizację programów świetlnych. Zbyt długie wydłużenie dnia świetlnego prowadzi do maksymalizacji spożycia paszy, ale w rezultacie doprowadzić może do problemów metabolicznych. U ptaków narażonych na zbyt długi czas dnia świetlnego stwierdzono także wysoką zawartość tłuszczu w tuszce, co zmniejsza jej wydajność (Aguilar i in. 2017).

Udowodniono, że wysokie natężenie światła wpływa na wystąpienie zaburzeń behawioralnych takich jak pterofagia czy kanibalizm. Z drugiej strony oddziałuje na zachowania rozrodcze i zmniejsza ryzyko wystąpienia schorzeń kończyn dolnych (Wei i in. 2020).

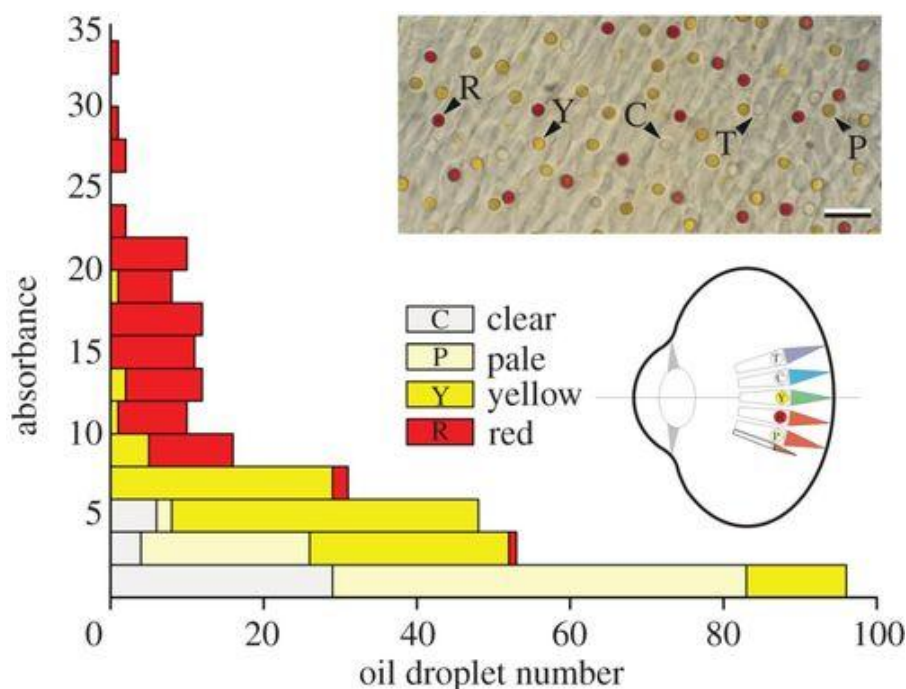
Podczas ciemnej pory doby w organizmach ptaków wydzielana jest melatonina, która bierze udział w termoregulacji, wpływając tym samym na łagodzenie szkodliwego wpływu stresu cieplnego na organizm. Reguluje ona procesy trawienne i wspomaga funkcje immunologiczne. W przypadku długotrwałej ekspozycji ptaków na światło wydzielany jest kortykosteron, czyli hormon stresu, który negatywnie wpływa na efektywność produkcji (Ozkan i in. 2012).

W budynkach przystosowanych do chowu drobiu najczęściej zachodzi konieczność doświetlania pomieszczeń światłem sztucznym, dostosowanym do danego gatunku zwierzęcia. W polskim prawie normy oświetlenia pomieszczeń dla zwierząt gospodarskich reguluje Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 15 lutego 2010 r. w sprawie wymagań i sposobu postępowania przy utrzymywaniu gatunków zwierząt gospodarskich, dla których normy ochrony zostały określone w przepisach Unii Europejskiej (Dz. U. 2010, nr 56, poz. 344).

2. Fotorecepcja u drobiu

Wzrok drobiu jest najbardziej rozwiniętym ze zmysłów ptaków, ich siatkówka posiada jeden z najbardziej zaawansowanych systemów fotoreceptorów czopków wśród kręgowców. Na siatkówce oka wyróżnić można dwa rodzaje receptorów. Pierwszy z nich to czopki, odpowiedzialne za widzenie w warunkach dobrego oświetlenia i umożliwiające widzenie kolorów. Ptaki mają pięć typów czopków, w tym cztery pojedyncze, które wspierają tetrachromatyczne widzenie barw i podwójny czopek, który pośredniczy w widzeniu ruchu. Fotoreceptory stożkowe (czopki) odpowiedzialne za widzenie kolorów są wrażliwe na światło czerwone o długości fal 571nm (fale długie, LWS), światło zielone o długości 508nm (fale średnie, RH2), światło niebieskie o długości 455nm (fale krótkie, SWS2) oraz na światło fioletowe (UVS/VS) o długości 415nm (fale ultrakrótkie, SWS1). W fotoreceptorach o podwójnych stożkach obecna jest opsyna LWS odpowiedzialna za odbiór fal długich, stanowią one najliczniejszą grupę receptorów obecnych na siatkówce (41%) (Kram 2010, Wisely i in. 2017).

Każdy z czterech pojedynczych receptorów stożkowych ma inny pigment wizualny i zawiera tzw. kropelkę oleju. Kropelki te umieszczone są w wewnętrznym segmencie fotoreceptora przed segmentem zewnętrznym, w którym koncentruje się pigment wizualny (Rys. 1). Głównym składnikiem kropelek oleju są lipidy, ale mogą one zawierać także wysokie stężenia pigmentów karotenoidowych. U drobiu kropelki oleju są zabarwione na czerwono, pomarańczowo-żółto, żółto-zielono lub bywają przezroczyste. Przezroczyste kropelki oleju zaobserwować można w receptorach SWS2. Światło, zanim dotrze do opsyny stożka, przechodzi przez kropelki oleju odpowiedzialne za ochronę przed promieniowaniem ultrafioletowym, zwiększenie ostrości widzenia i wykrywanie pól magnetycznych. Co ważne kropelki oleju działają także jak filtry długoprzepustowe przepuszczając tylko określone długości fal świetlnych, zmieniając w ten sposób czułość widmową fotoreceptorów. Filtry żółte są szczególnie ważne w filtrowaniu rozproszonego światła o krótkiej długości fali, które tworzy odblaski, generując ostrzejsze obrazy. Obecność kilku warstw filtrów pomaga również w odróżnianiu odcieni, między innymi żółte filtry poprawiają widzenie odcieni zieleni poprzez filtrowanie światła niebieskiego (Stavenga i Wilts 2014, Wisely i in. 2017).



Rysunek 1. Rozmieszczenie różnych rodzajów kropelek oleju u ptaków (źródło: Stavenga i Wilts 2014)

Drugim rodzajem receptorów obecnym na siatkówce są pręciki, które umożliwiają widzenie w warunkach słabego oświetlenia. Bodźce świetlne docierające do fotoreceptorów w wyniku reakcji fotochemicznych zostają przekształcone na sygnały nerwowe, które powodują izomeryzację kompleksów opsynowych po związaniu z witaminą A (Zaguri i in. 2020).

U drobiu percepcja światła przebiega w dwojaki sposób: w siatkówce oka oraz w różnych obszarach mózgu, w tym w szyszynce, przysadce i podwzgórzu, które zaopatrzone są w fotoreceptory pozasiatkówkowe (ERPR). Światło odbierane przez oczy reguluje rytm dobowy ptaka i wpływa na reakcje behawioralne. Światło o natężeniu powyżej 4 lux ma natomiast zdolność do przenikania przez kości czaszki, co ma znaczenie dla zegara biologicznego ptaków, ponieważ bodziec świetlny działa na szyszynkę regulując wydzielanie melatoniny, ponadto światło to oddziałuje również na podwzgórze oraz przysadkę, stymulując uwalnianie hormonów płciowych takich jak GnRH, LH, FSH. Hormony te odpowiedzialne są za dojrzewanie płciowe ptaków i regulację cyklu rozrodczego (Chaiseha i in. 2005, Geurts 2019).

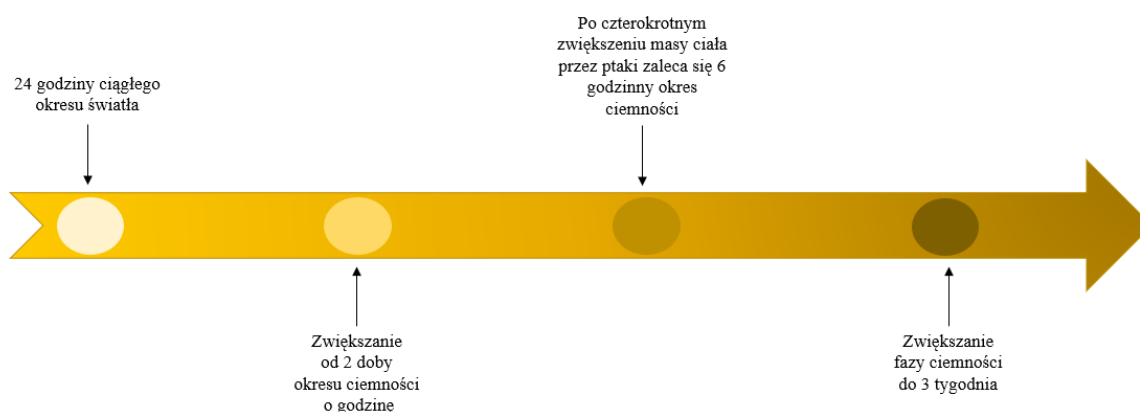
3. Systemy oświetlenia

W pomieszczeniach, w których utrzymywany jest drób stosuje się oświetlenie naturalne bądź sztuczne. Miarą oświetlenia dziennego jest stosunek powierzchni okien do powierzchni podłogi, oświetlenie sztuczne powinno być tak intensywne jak oświetlenie naturalne w godzinach od 9 do 17. W celu oświetlenia stosowane są stałe lub przenośne źródła światła umożliwiające nadzór nad zwierzętami o każdej porze doby, niezależnie od światła dziennego (Kajdan-Zysnarska 2013).

Światło o odpowiednim natężeniu i barwie dostarczane w dostosowanych dla gatunku, wieku i kierunku użytkowania okresach, tworzy następujące po sobie fazy jasności i zaciemnienia w ciągu doby, co określa się jako program świetlny. Na drób wpływa czas trwania, natężenie i spektrum (barwa) imitowanego światła. Oświetlenie jest narzędziem do zarządzania stadem, wspomagającym optymalizację produkcji poprzez zwiększenie przyrostów masy ciała, przyspieszenie osiągnięcia wieku dojrzałości płciowej, intensyfikację nieśności i wzrost masy produkowanych jaj. Zrozumienie przez producentów istoty i znaczenia spektrum barw widzianych przez ptaki oraz sposobu ich oddziaływania na organizm, pozwala na indukowanie korzystnych dla chowu i hodowli drobiu procesów, w zależności od gatunku i kierunku użytkowania. Przykładowo w chowie kurcząt brojlerów i indyków producenci najczęściej wykorzystują światło o barwie zielonej i niebieskiej, redukuje to aktywność ptaków, poprawia przyrosty i zmniejsza ryzyko agresji między osobnikami w stadzie. Czerwone światło natomiast znajduje zastosowanie w przypadku chowu kur niosek, indukuje ono procesy hormonalne, wpływając korzystnie na nieśność. Kolejnym istotnym elementem programu świetlnego jest natężenie. Światło o natężeniu poniżej 5 lux jest niewystarczające aby stymulować wysokie wyniki produkcyjne, natomiast przy wyższym natężeniu światła, powyżej 50 lux, może dochodzić do zaburzeń behawioralnych i wzmożenia agresji wśród ptaków (Understanding poultry lighting... 2016).

4. Pisklęta

W przypadku jednodniowych piskląt najczęściej stosowanym programem świetlnym jest system 24-godzinne oświetlenia przez pierwsze 2-3 dni. Okres ten ma zapewnić pisklątom dobrą widoczność, przez co łatwiej aklimatyzują się do nowego środowiska, nie mają problemu ze znalezieniem wody i pokarmu, a nieograniczony dostęp do pożywienia pozwala im zregenerować siły po stresie związanym z transportem i adaptacją do całkowicie nowego otoczenia. Jedną z wad systemu 24-godzinne oświetlenia jest nierówna aktywność stada piskląt, podczas gdy niektóre pisklęta odpoczywają, inne osobniki szukają pożywienia i wody. Utrudnia to dokładną ocenę zachowania i stanu zdrowia stada, dlatego alternatywą jest przerywany program świetlny. Może być on stosowany przez pierwsze 7-10 dni po wykluciu. Jego głównym założeniem jest podział doby na fazy odpoczynku i aktywności. Ma to na celu zsynchronizowanie aktywności piskląt, w tym zachowań związanych z odpoczynkiem oraz stymulowanie przyjmowania paszy i wody w tym samym czasie przez całe stado. Słabsze pisklęta są pobudzane przez silniejsze do ruchu i poszukiwania pożywienia, co przekłada się na zmniejszenie wskaźnika śmiertelności w pierwszym tygodniu odchovu. Po 10 dniach stosowania programu przerywanego hodowca powinien zastosować inny, dostosowany do kierunku użytkowania ptaków program świetlny (Alabama Poultry... 2000, Arias 2020).



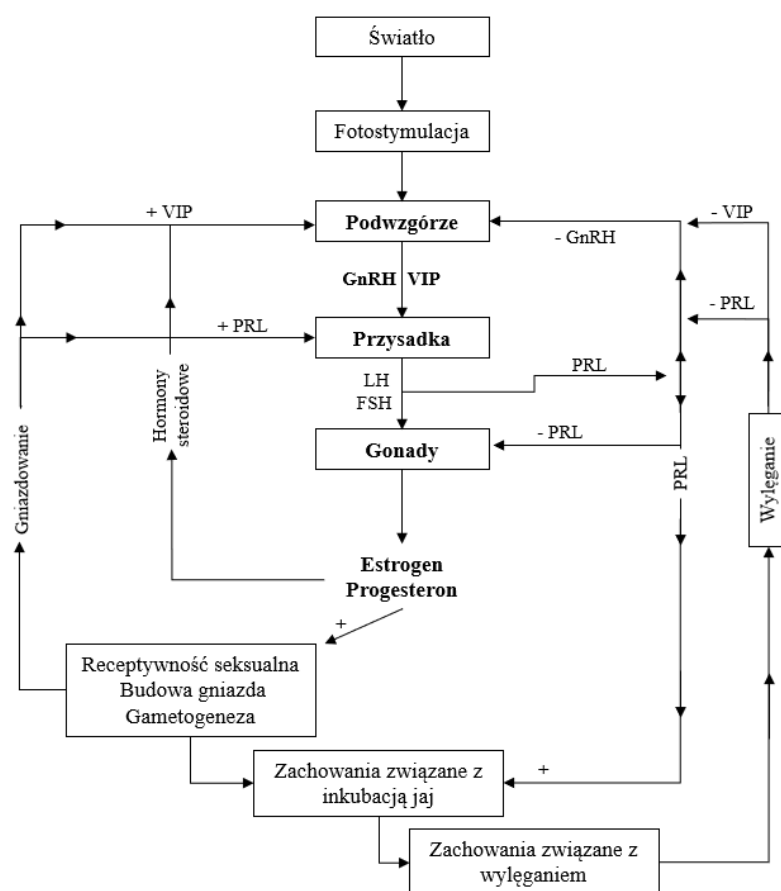
Schemat 1. Przykładowy program świetlny dla piskląt broilerów (Arias 2020)

5. Kury nioski

W pomieszczeniach dla kur niosek, w których stosowane jest oświetlenie naturalne, okna muszą być rozmieszczone w sposób, który zapewni równomierne oświetlenie całego pomieszczenia. W chowie kur dopuszczalne jest stosowanie budynków z pomieszczeniami oświetlonymi jedynie sztucznie (bez dostępu światła naturalnego) i stosowanie różnych programów świetlnych. Pomieszczenia takie oświetlane są w rytmie dobowym tak, aby około 1/3 doby stanowił okres nieprzerwanej ciemności oraz występowały okresy przyciemnienia imitujące naturalnie występujący zmierzch. Natężenie światła powinno wynosić 20 lux (Kajdan-Zysnarska 2013).

Światło dostarczane w odpowiedniej ilości jest niezbędne do stymulacji receptorów podwzgórza i aktywacji mechanizmów rozrodczych u kur nieśnych. Główną rolę w kształtowaniu cyklu rozrodczego drobiu pełnią dwa mechanizmy neuroendokrynne uzależnione od fotoperiodyzmu tych zwierząt, dlatego tak istotne jest prawidłowe oświetlenie pomieszczeń inwentarskich dla kur niosek. Pierwszy z mechanizmów (GnRH/LH-FSH) opiera się na uwalnianiu gonadoliberyny (GnRH) z podwzgórza, która z kolei stymuluje przysadkę do uwalniania hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH). Drugi mechanizm polega na działaniu czynnika uwalniającego (PRF) prolaktynę (PRL) oraz wazoaktywnym peptydzie jelitowym (VIP), które są składowymi systemu wydzielania prolaktyny (VIP/PRL). Aktywacja tych dwóch systemów u dojrzałych somatycznie samic ptaków powoduje przejście z okresu spoczynku do aktywności reprodukcyjnej. Bodziec świetlny powstający w wyniku wydłużenia okresu dnia świetlnego, wywołuje fotostymulację podwzgórza uruchamia oba te mechanizmy. Podwzgórze wydzielając wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP) oraz gonadoliberynę (GnRH), które oddziałując na przysadkę, powodują uwolnienie z niej hormonów gonadotropowych: luteinizującego (LH) oraz folikulotropowego (FSH). Gonadotropiny stymulują wydzielanie estrogenów (E) indukujących gotowość rozplodową i przygotowujących oś VIP/PRL do zwiększonego wydzielania prolaktyny (PRL). U ptaków wchodzących w wiek dojrzałości płciowej następuje wyrzut progesteronu (P), który skutkuje pojawieniem się u samic zachowań związanych z gniazdowaniem i składaniem jaj. Kombinacja działań estrogenów, progesteronu i zachowań związanych z gniazdowaniem dodatkowo stymuluje wydzielanie prolaktyny. Z kolei rosnący jej poziom

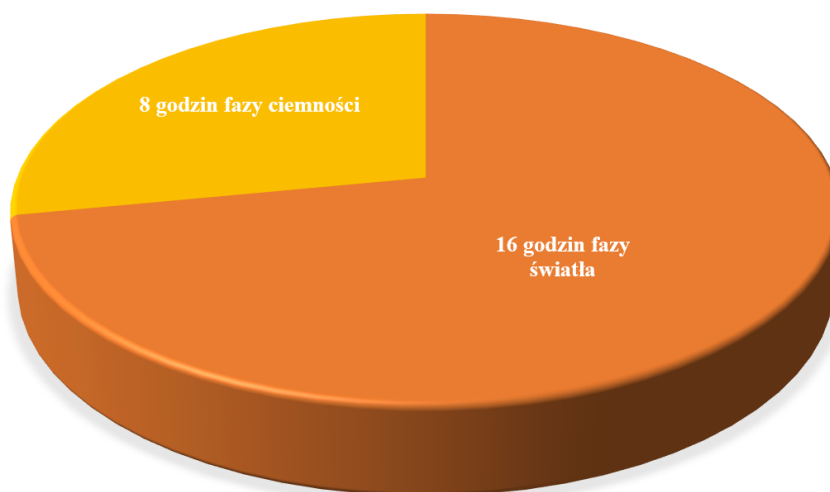
działa hamująco na oś GnRH/LH-FSH, wstrzymując tym samym wydzielanie hormonów steroidowych (estrogenu i progesteronu), co kończy proces niesienia jaj, wywołuje regresję jajników i sygnalizuje przejście do okresu kwoczenia. Po wykluciu się młodych, bodźce pochodzące od piskląt indukują i utrzymują zachowania matczyne i przejście do stanu fotooporności, w którym poziomy prolaktyny i hormonu luteinizującego gwałtownie spadają, nawet mimo utrzymującego się długiego dnia świetlnego. Brak prolaktyny w krwiobiegu skutkuje ponownym rozpoczęciem cyklu przy zachowaniu stymulującego działania światła (Chaiseha i in. 2005). Schematyczne zobrazowanie wzajemnych relacji bodźców zewnętrznych i wewnętrznych na neuroendokrynność cyklu rozrodczego samic drobiu zostało przedstawione na schemacie 2.



Schemat 2. Regulacja neuroendokrynną cyklu rozrodczego samic drobiu (na podstawie Chaiseha i in. 2005)

Jeden z programów świetlnych, mających zapewnić wejście kur nieśnych w aktywność reprodukcyjną, zakłada stopniową redukcję oświetlenia u 3-dniowych piskląt z 23h okresu światła o 30-60 minut tak, aby w wieku 10 tygodni okres światła trwał 13-14h. W okresie wzrostu do 18 tygodnia ich życia program świetlny powinien zapewnić oświetlenie na stałym poziomie (13-14h). Po tym czasie ponownie wydłuża się dzień świetlny, o 15-30 minut tygodniowo, w celu osiągnięcia 16-17h fazy światła. Wydłużający się dzień wprowadza kury w aktywność reprodukcyjną i przez całą fazę nieśności długość dnia świetlnego utrzymywana jest na stałym poziomie (16-17h). Innym stosowanym programem

świetlnym jest system przerywany, w którym okres zaciemnienia trwający 2h następuje po każdych 4 godzinach światła. W ciągu doby system ten powinien zapewnić 16h światła i 8h ciemności (Schem. 3) (Ahemad 2020).



Schemat 3. Zsumowany czas trwania poszczególnych faz (światła i ciemności) przerywanego programu świetlnego w ciągu doby (źródło: <https://vetypedia.com/light-management-of-broilers-and-layers/>)

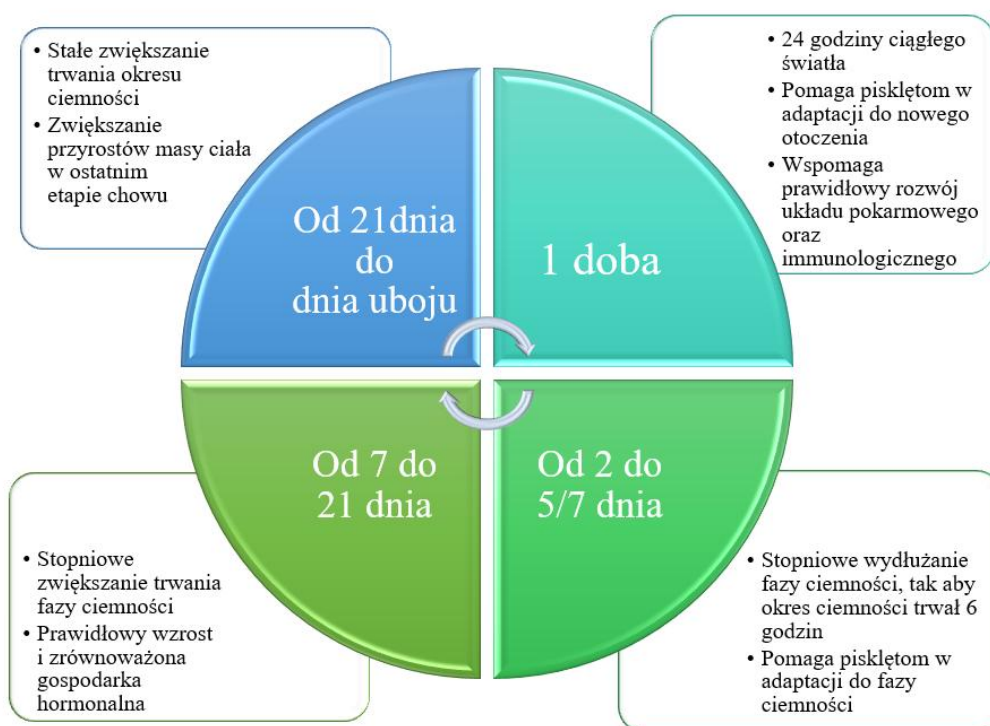
6. Kurczęta broilery

Program świetlny w chowie kurcząt broilerów to jeden z najważniejszych aspektów technik zarządzania, który może wpłynąć na dobrostan, wydajność i przyrosty ptaków. Można wyróżnić cztery kluczowe elementy składające się na schemat oświetlenia: długość okresu światła, długość okresu ciemności (ich rozkład w ciągu 24h), barwa/długość fali dostarczanego światła i natężenie światła. W światowej produkcji dostrzega się różne warianty programów świetlnych. W intensywnym chowie broilerom zapewnia się ciągłe światło lub 23 godziny światła i 1 godzinę ciemności, w celu zmaksymalizowania aktywności, spożycia paszy i wydajności paszy (FCR), co przyczynia się do osiągnięcia większych przyrostów. Istnieją jednak doniesienia o niekorzystnych skutkach stosowania tak intensywnych programów świetlnych, między innymi odnotowuje się zwiększenie śmiertelności, zwiększenie częstości występowania nieprawidłowości nóg i zespołu nagłej śmierci, fragmentacji snu oraz narastających patologii oczu, a wszystko to przyczynia się do obniżenia poziomu dobrostanu (Arowolo i in. 2019).

Projektowanie budynków inwentarskich, w których utrzymywane są brojlery oraz zarządzanie stadem w dużej mierze opiera się na wyborze odpowiedniego programu świetlnego. Powinien on zapewniać światło o właściwym natężeniu i barwie, które jest odpowiednio rozproszony po pomieszczeniu. Intensywność (natężenie) światła jest czynnikiem kontrolującym aktywność ptaków. Większa aktywność pożądana jest przy wstawieniu i aklimatyzacji piskląt do nowych warunków. Następnie dąży się do ograniczenia intensywności oświetlenia z zachowaniem dobrych wyników tuczu w dalszych jego fazach. Barwa światła wpływa natomiast na behavior ptaków. Klasycznie w chowie brojlerów stosuje się światło białe ciepłe lub zimne. Udowodniono jednak, że zielone i niebieskie widma światła wpływają stymulująco na przyrosty i układ immunologiczny ptaków.

Następnym ważnym aspektem oświetlenia jest jego dystrybucja. Powinno dążyć się, aby światło było rozproszone równomiernie w całym pomieszczeniu. Pozwala to uniknąć grupowania się ptaków na korzystniej oświetlonych obszarach oraz zapobiega konkurencji o karmniki i poidła. Podnosi to poziom dobrostanu i zmniejsza ryzyko wystąpienia zaburzeń ruchu i zachowań patologicznych (Arias 2019).

Najczęściej stosowany program świetlny (Schem. 4) zakłada zapewnienie pisklętom w pierwszej dobie 24h nieprzerwanego światła, co działa stymulująco na pobranie paszy i wody, przyczyniając się do odpowiedniego rozwoju układu pokarmowego i immunologicznego od pierwszych godzin po wykluciu. Drugiego dnia chowu w czasie doby występuje godzinna przerwa w oświetleniu w celu adaptacji ptaków do okresu zaciemnienia. Między 5 a 7 dniem, gdy pisklęta czterokrotnie zwiększają swoją masę urodzeniową, okres zaciemnienia jest wydłużany do ok. 6 godzin. Do trzeciego tygodnia życia piskląt stopniowo wydłuża się okres zaciemnienia, natomiast po tym czasie okres ten jest ponownie systematycznie skracany. Wydłużenie okresu światła ma na celu intensyfikację przyrostów masy ciała w końcowych etapach chowu. Natomiast ograniczenie poziomu oświetlenia można stosować jako łagodną formę ograniczenia spożycia paszy, przez co w okresie krytycznego wzrostu broilerów możliwa jest modyfikacja i zapobieganie wczesnego wzrostu (Alabama Poultry... 2000) Istnieje wiele rodzajów programów oświetleniowych dla ferm drobiu, jednak hodowcy sami decydują, który z nich będzie najodpowiedniejszy dla ich zwierząt pod względem dobrostanu, a jednocześnie zachowując ekonomiczności produkcji (Arias 2019).



Schemat 4. Najczęściej stosowany program świetlny w chowie brojlerów (na podstawie Arias 2019)

Isce warunki utrzymywania drobiu, w tym wymagania dotyczące oświetlania reguluje Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 15 lutego 2010 r. (Dz. U. 2010 nr. 56 poz. 344). Według tego rozporządzenia pomieszczenia inwentarskie przeznaczone do chowu brojlerów powinny być oświetlone w 80%, a natężenie światła mierzone na wysokości oka ptaka powinno wynosić co najmniej 20 lux. Od 7 dnia po wstawieniu ptaków fazy zaciemnienia i jasności należy dostosować do 24 godzinnego rytmu. W tym czasie okresy zaciemnienia powinny trwać łącznie co najmniej 6h, a w ciągu doby powinna wystąpić faza ciemności nieprzerwanie co najmniej 4h z wyłączeniem okresów przyciemniania. Ten sam system powinien być zastosowany w okresie 3 dni przed przewidywanym ubojem.

7. Inne gatunki drobiu

U indyków w pierwszych dniach życia tak jak u brojlerów stosuje się 24 godzinny dzień świetlny, natomiast w wychowalniach indycząt natężenie światła jest wyższe niż u brojlerów i wynosi od 1 do 7 dnia życia indycząt 50 lux. W wychowalniach od 2 do 30 tygodnia oraz w pomieszczeniach, w których utrzymywane są indyki rzeźne natężenie jest utrzymywane na poziomie 20 lux. Najczęściej wykorzystywanym programem świetlnym w przypadku tego gatunku jest 16h dzień świetlny i 8h okres ciemności, natomiast stosowane barwy światła to widma zielonego i niebieskiego, mające wpływ na redukcję zachowań agresywnych wśród osobników w stadzie (Kajdan-Zysnarska 2013).

Korzystniejsze dla kaczek jest oświetlenie naturalne, lecz w chowie dopuszczalne jest stosowanie oświetlenia sztuczne. Kaczęta w fazie wzrostu potrzebują 16h światła w ciągu doby. Sztuczne oświetlenie w pomieszczeniach inwentarskich powinno być równomierne, a stosunek okien do podłogi powinien wynosić 1:12. Młode kaczki cechuje wzmożona płochliwość i podatność na stres, dlatego wymagają nocnego oświetlania pomieszczeń. Uznano, że najbardziej korzystne dla kaczek jest światło pastelowe (żarówki matowe lub niebieskie). Wymagania oświetleniowe w pomieszczeniach w których utrzymywane są kaczki:

- Wychowalnia (pierwsze 3 doby) natężenie 3-4 W/m², dzień świetlny 24h.
- Odchów (od 4 dnia do 3 tygodnia) natężenie 3-4 W/m², dzień świetlny 16h.
- Odchów brojlerów (od 4 do 8 tygodnia) natężenie 3-4 W/m², dzień świetlny 16h.
- Odchów kaczek reprodukcyjnych (od 25 tygodnia) natężenie 2-3 W/m², dzień świetlny 16h.
- Kacznik hodowlany natężenie 3-5 W/m², dzień świetlny 13-14h (Kajdan-Zysnarska 2013).

Gęsiom należy zapewnić 24 godzinny okres światła przez pierwsze 3 dni po wykluciu, a następnie przechodzi się na 16 godzinny dzień świetlny. Kluczowa w wychowalni jest ciągłość oświetlenia, gdyż każda przerwa w oświetleniu skutkuje gwałtownymi reakcjami ze strony gęsiąt, polegającymi na nadmiernym grupowaniu się podczas którego niektóre z nich są duszone przez inne. Podczas fazy ciemnej cyklu dobowego zaleca się wprowadzenie oświetlenia koloru czerwonego lub białego o niskim natężeniu (0,5-1 W/m²). Wymagania oświetleniowe w pomieszczeniach w których utrzymywane są gęsi:

- Wychowalnia (pierwsze 2 doby) natężenie 3-4 W/m², dzień świetlny 24h.
- Odchów (od 3 dnia do 6 tygodnia) natężenie 3-4 W/m², dzień świetlny 16h.

- Gęśnik (od 7 do 28 tygodnia) natężenie 2-3 W/m², dzień świetlny 16h (Kajdan-Zysnarska 2013).

8. Źródła światła

Istnieje wiele rodzajów lamp, za pomocą których można zapewnić światło w pomieszczeniach inwentarskich dla drobiu, a ich wybór zależy od dostępności i decyzji producenta. Przy wyborze kierować się trzeba zalecanymi wymaganiami, zarówno tymi dotyczącymi utrzymania odpowiedniego natężenia, właściwego rozproszenia, pożądanego widma światła jak i wymaganiami gatunku i kierunku użytkowania zwierząt. W tym celu należy wziąć pod uwagę rodzaj lampy, ale także projekt pomieszczenia inwentarskiego i zaplanowany w nim układ lamp, czyli odległość między punktami świetlnymi a ścianami, wysokość pomieszczenia, liczba linii świetlnych oraz specyfikację lamp (natężenie i barwa emitowanego światła) (Arias 2019).

Istnieją cztery podstawowe źródła światła stosowane w pomieszczeniach przeznaczonych do produkcji drobiarskiej:

- Lampy żarowe (żarówki) – najtańsze do nabycia, łatwo dostępne, dobrze emitują widmo czerwone, optymalne rozproszenie światła, szybko się włączają. Niestety są bardzo nieefektywne (żywołność 750-1000h), są podatne na uszkodzenia, które mogą stanowić potencjalne zagrożenie dla obsługi i ptaków, ponad 90% energii zużywanej przez żarówkę jest używane na wytworzenie ciepła, a nie na emisję światła. Ponadto wiele typów żarówek jest niezgodnych z obowiązującymi normami dotyczącymi oszczędzania energii.
- Lampy rtęciowe wysokociśnieniowe (rtęciówki) – efektywniejsze ze względu na dłuższą żywotność (24000h), jednak wymaga kilku minut na rozgrzanie i nie mogą być stosowane w kurnikach z niskimi sufitami.
- Lampy fluorescencyjne (światłówki) – znacznie wydajniejsze niż tradycyjne żarówki, w świetle jarzeniowym występują 3 piki światła co skutkuje emisją widma czerwonego, zielonego i niebieskiego, ta kombinacja emituje światło białe. Ludzkie oko dostrzega jedynie białe światło, jednak dla drobiu dostrzegalne jest szersze spektrum barw ze względu na ich zaawansowany wzrok.
- Kompaktowe lampy fluorescencyjne (światłówki kompaktowe – CFL) – jest to bardziej energooszczędne źródło światła co przekłada się na wyższą wydajność. Emituje widma barw podobne do żarówek. CFL potrzebuje 1/5 energii światła fluorescencyjnego w porównaniu do światłówek, aby zapewnić takie same natężenie, jednak potrzebują kilku minut od włączenia na osiągnięcie szczytowego natężenia. Ich minusy to: obecność rtęci, trudność w utrzymaniu w czystości, wykonane z metalu i szkła co grozi potłuczeniem. Wydają się być światłem białym, lecz składają się z różnych długości światła przez co mogą wpływać w różny sposób na zachowania drobiu. (Johnson 2017, <https://agritech.tnau.ac.in>).

Najnowocześniejszym źródłem światła wykorzystywanym w kurnikach są diody elektroluminescencyjne (LED - Light-Emitting-Diodes), które są energooszczędną alternatywą dla powszechnie wykorzystywanych lamp fluorescencyjnych. Niestabilne ceny energii i coraz większy nacisk na zrównoważone metody produkcji stanowią silną zachętę do

korzystania z takiego źródła światła. Charakteryzują się również dużą żywotnością (do 10 lat przy 16h emisji, 50000-60000h) dziennie, co zmniejsza koszty konserwacji i wymiany. Lampy LED emitują światło o pełnym spektrum, porównywalne ze światłem słonecznym, w typowej diodzie szczytowa długość fali w widmie niebieskim sięga około 440nm, a rozkład natężenia światła w pozostałej części widma różni się w zależności od wybranej diody. Istotnym jest fakt, że lampy LED nie emitując podczerwieni, nie wytwarzają więc ciepła. Można wykonać je z nietoksycznych materiałów nieszklianych i wodoodpornych, co uodparnia je na uszkodzenia mechaniczne. Diody szybko osiągają szczytowe natężenie po włączeniu. Instalacja diod elektroluminescencyjnych w systemach wolnowybiegowych zapewnia lepszą, równomierną dystrybucję światła w pomieszczeniach w porównaniu do klasycznych źródeł światła. Lampy LED zaprojektować można też tak, aby światło skupiało się na określonych obszarach. Diody emitują różne widma światła, a spektrum barw może być regulowane w zależności od użytych luminoforów, co wpływa na zachowania i wyniki produkcyjne drobiu (Tab. 1) Minusem jest konieczność zastosowania odpowiednich dyfuzorów, aby objąć światłem LED większy obszar. Zainstalowanie systemu LED jest też relatywnie drogim przedsięwzięciem. Występują też trudności z utrzymywaniem w czystości systemu lamp, a każde zabrudzenie skutkuje zmniejszeniem wydajności (Johnson 2017).

Tabela 1. Wpływ barwy emitowanego światła na behavior i produktyjność drobiu (źródło: www.once.lighting/wp-content/uploads/2018/04/Once_WhitePapers_Energy-Savings-in-Poultry-Farming-1.pdf)

Wpływ na:	Barwa emitowanego światła (LED)		
	Czerwona LED	Niebieska LED	Niebieska+czerwona+biała LED
Zwiększenie przyrostów masy ciała		+	+
Zwiększenie nieśności	+		+
Redukcja zachowań agresywnych	+		+
Redukcja częstości występowania kanibalizmu	+	+	+
Zmniejszenie nerwowości			+
Zwiększenie masy produkowanych jaj		+	+
Zmniejszenie aktywności		+	+
Zwiększenie aktywności reprodukcyjnej	+		+

9. Podsumowanie

Przez odpowiednie sterowanie długością dnia świetlnego, czy też natężeniem i barwą światła, można wpłynąć nie tylko na rytm dobowy drobiu, ale także poprawić jego produktywność. Umożliwia to między innymi kontrolę cyklu rozrodczego samic, zrównoważenie pobrania paszy, intensyfikowanie przyrostów dobowych, zapobieganie niechcianym problemom zdrowotnym oraz eliminację zachowań patologicznych. Poza charakterystyką fizyczną światła istotna jest również jego odpowiednia dystrybucja w pomieszczeniach inwentarskich przeznaczonych do utrzymywania drobiu i ekonomiczna strona procesu dostarczania światła. W celu zbilansowania korzyści i poniesionych kosztów niezbędne jest rozważne zaprojektowanie układu lamp i wybór źródła światła z wielu rodzajów dostępnych na rynku. Jednocześnie pamiętać trzeba o tym, żeby fotoklimat budynku był w pełni zgodny z wymaganiami danego gatunku, kierunkiem użytkowania, wiekiem zwierząt, a przy tym zgodny z regulacjami prawnymi dotyczącymi norm oświetlenia dla drobiu. Podsumowując, światło odgrywa kluczową rolę w życiu ptaków, dlatego tak ważne jest zrozumienie mechanizmów jego działania przez hodowców trudniących się chowem i hodowlą drobiu.

Bibliografia:

1. Barros J. D. S. G., Barros T. A. D. S., Sartor K., Raimundo J. A., Rossi L. A. 2014. The effect of linear lighting systems on the productive performance and egg quality of laying hens. *Poultry Science*, 99:1369–1378.
2. Aguiar G. C., Freitas E. R., Watanabe P. H., Figueiredo C. W. S., Silva L. P., Nascimento G. A. J. 2017. Lighting programs for male and female meat quails (*Coturnix coturnix*) raised in equatorial region. *Poultry Science*, 96 (6): 3122-3127.
3. Wei Y., Zheng W., Li B., Tong Q., Shi H. 2020. Effects of a two phase mixed color lighting program using LED Lights on Layer chickens during brooding and rearing periods. *Poultry Science*, 99: 4695-4703.
4. Ozkan S., Yalcin S., Babacanoglu E., Kozanoglu H., Kardas F., Kardas F., Uysal S. 2012. Photoperiodic lighting (16 hours light: 8 hours of dark) programs during incubation: 1. Effects on growth and circadian physiological traits of embryos and early stress response of broiler chickens. *Poultry Science*, 91 (11): 2912-2921.
5. Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 15 lutego 2010 r. w sprawie wymagań i sposobu postępowania przy utrzymywaniu gatunków zwierząt gospodarskich, dla których normy ochrony zostały określone w przepisach Unii Europejskiej (Dz. U. 2010 nr. 56 poz. 344).
6. Kram Y. A., Mantey S., Corbo J. C. 2010. Avian Cone Photoreceptors Tile the Retina as Five Independent, Self-Organizing Mosaics. *PloS*, 5 (2): 1-13.
7. Zaguri S., Bartman J., Avital-Cohen N., Dishon L., Gumulka M., Chaiseha Y., Druyan S., Rozenboim I. 2020. Targeted differential monochromatic light improves broiler breeder reproductive performance. *Poultry Science*, 99 (7): 3697-3708.
8. Chaiseha Y., Halawani M. E. 2005. Neuroendocrinology of the female Turkey reproductive cycle. *Poultry Science Journal*, 42 (87): 87 – 100.
9. Geurts K. 2019. The influence of lighting on layer breeder performances. *International Hatchery Practice*, 33 (5): 11-12.

10. Wisely C. E., Sayed J. A., Tamez H., Zelinka C., Abdel-Rahman M. H., Fischer A. J., Cebulla C. M. 2017. Progres in Retinal and Eye Research, 61: 72-97.
11. Stavenga D. G., Wilts B. D. 2014. Oil droplets of bird eyes: microlenses acting as spectral filters. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 369(1636): 1-8.
12. Kajdan-Zysnarska I. 2013. Warunki utrzymywania drobiu w świetle obowiązujących przepisów. Centrum doradztwa rolniczego w Brwinowie, Oddział w Poznaniu.
13. Arowolo M. A., He J. H., He S. P., Adebawale T. O. 2019. The implication of lighting programmes in intensive broiler production system. World Poultry Science Journal, 75 (1): 17-28.
14. Johnson R. 2017. The importance of lighting in poultry production. Poultry digital 73: 8-10.
15. Understanding poultry lighting: A Guide to LED Bulbs and Other Sources of Light for Egg Producers. 2016 Hy-line: 1-12. (<https://zootecnicainternational.com/poultry-facts/understanding-poultry-lighting/>).
16. Alabama Poultry Engineering and Economics Auburn University Newsletter 6. 2000. Controlling light and broiler production. (<https://ssl.acesag.auburn.edu/dept/poultryventilation/documents/Nwsltr-6.pdf>).
17. Arias D. D. 2019. Photoperiod and lighting programs in broilers. Veterinaria Digital.
18. Arias D. D. 2020. Broiler management in the starter phase. Veterinaria Digital.
19. Ahemad A. 2020. Light Management of Broilers and Layers. <https://vetypedia.com/light-management-of-broilers-and-layers/>.

Źródła internetowe

20. https://agritech.tnau.ac.in/expert_system/poultry/Lighting%20in%20Poultry%20Production.html (Dostęp: 26.08.2021).
21. http://www.once.lighting/wp-content/uploads/2018/04/Once_WhitePapers_Energy-Savings-in-Poultry-Farming-1.pdf (Dostęp: 26.08.2021).

12. OBSZERNY ŚWIAT ZWIERZĘCYCH KORONAWIRUSÓW

Karolina Grabowska¹, Agnieszka Jankowska¹, Estera Hul¹, Magdalena Kimla¹

¹Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

Wydział Medycyny Weterynaryjnej

ul. Akademicka 15

20-400 Lublin

E-mail: grabkara@gmail.com

1. Wstęp

Koronawirusy to opłaszczone wirusy o pojedynczej nici RNA, symetrii helikalnej i polarności dodatniej oraz kształcie kuli. Nazwa pochodzi od łacińskiego słowa oznaczającego koronę lub wieniec, ponieważ pod mikroskopem elektronowym wirusy te wyglądają na „ukoronowane”. Biorąc pod uwagę rozmiar koronawirusy są największymi dotychczas zidentyfikowanymi wirusami z nicią RNA. Dzieli się je na alfa, beta, gamma oraz delta koronawirusy. Do alfakoronawirusów zalicza się liczne patogeny zwierzęce oraz dwa ludzkie koronawirusy. Do betakoronawirusów również zalicza się wirusy zwierzęce oraz trzy ludzkie. Do gamma oraz delta koronawirusów zalicza się patogeny zakażające ptaki.

2. Koronawirusy świń

Trzoda chlewna charakteryzuje się dużą podatnością na występowanie koronawirusów. U świń występują koronawirusy należące aż do pięciu różnych gatunków:

Wirusy należące do rodzaju *Alfacoronavirus*:

- Wirus epidemicznej biegunki świń (PEDV)
- Wirus zakaźnego zapalenia żołądka i jelit (TGEV)
- Koronawirus płucny świń (PRCV)
- Koronawirus zespołu ostrej biegunki świń (SADS-CoV)

Należący do rodzaju *Betacoronavirus*:

- Hemaglutynujący wirus zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego świń (PHEV)

Należący do rodzaju *Deltacoronavirus*

- Deltakoronawirus świń (PDCoV)

Biorąc pod uwagę miejsce predylekcyjne oddziaływań koronawirusów trzody chlewnej, wyróżniamy wirusy atakujące przewód pokarmowy (PEDV, TGEV, SADS-CoV, PDCoV); wirusy atakujące układ nerwowy (PHEV) oraz atakujące układ oddechowy (PRCV).

2.1. Zakażenia przewodu pokarmowego

a) *Epidemiczna biegunka świń (PED)*

Ze względu na bardzo wysoką zaraźliwość oraz śmiertelność dochodzącą nawet do 100% u prosiąt odesków, największe znaczenie ekonomiczne ma epidemiczna biegunka świń. Obecnie jednak nie powoduje ona znaczących ognisk w Europie, jednak szczególnie duże zagrożenie stanowi w Azji, gdzie zakażenia są bardziej ostre i dotkliwsze, aniżeli te notowane w Europie.

PEDV wywołuje u świń utratę apetytu, biegunkę oraz wymioty. Siewstwo wirusa trwa zazwyczaj około 7-9 dni. U prosiąt ssących zachorowalność wynosi nawet 100%. Lochy po zakażeniu mogą wykazywać w zależności od odporności osobniczej biegunkę lub jedynie depresję i utratę apetytu. Wszystkie tuczniaki natomiast wykazują wystąpienie przemijającej biegunki wraz z utratą apetytu i osowieniem.

Zmiany patologiczne ograniczają się do zapalenia jelit cienkich z obecnością wodnistej, żółtawej treści.

Diagnostyka wymaga przeprowadzenia badań laboratoryjnych gdyż badanie kliniczne i sekcyjne nie pozwala na zaobserwowanie patognomonicznych objawów i zmian. Do badań laboratoryjnych należy pobrać kał.

b) Zakażne zapalenie żołądka i jelit świń (TGE)

Największy problem z TGE obserwuje się w dużych, przemysłowych hodowlach, szczególnie w tuczarniach, gdyż dochodzi tam do ciągłego infekowania kolejnych zwierząt.

Sam przebieg choroby może być znacznie zróżnicowany. W łagodnym przebiegu śmiertelność nie jest wysoka, ale zakażeniu ulega znaczna ilość zwierząt. Podczas ostrego przebiegu można zaobserwować ostrą biegunkę, wymioty oraz spadek apetytu. Skutkuje to szybkim osłabieniem i pomorem zakażonych świń.

Przebieg choroby jest błyskawiczny, a leczenie antybiotykoterapią jest bezcelowe. Główną rolę w zapobieganiu odgrywa regularna dezynfekcja oraz bioasekuracja. Niezbędne jest również wzmacnianie odporności poprzez stosowanie dodatków paszowych.

c) Deltakoronawirusowe zakażenie świń (SwDCV)

Analizy molekularne deltakoronawirusa PDCoV wykazały iż do transmisji międzygatunkowej doszło stosunkowo niedawno, na skutek interakcji pomiędzy ptakami i ssakami. Przodków wirusa doszukuje się wśród ptaków tj. przepiórki i wróble. PDCoV skutecznie zakaża nie tylko komórki świń, ale również ludzi i kurcząt.

Oprócz wywoływanej biegunki, można zaobserwować również zmiany patologiczne w jelitach świń, które odpowiadają za wysoką śmiertelność, zwłaszcza prosiąt noworodków.

Odrębność deltakoronawirusa potwierdzono poprzez zastosowanie ELISA, które ukazały brak reakcji krzyżowej z żadnym z innych koronawirusów. Diagnostykę przeprowadza się z zastosowaniem specjalistycznie opracowanej reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą (RT-PCR) do wykrywania PDCoV.

d) Zespół ostrej biegunki świń

SADS-CoV to wysoce patogeny koronawirus, który odpowiada za infekcje o wysokiej śmiertelności. Podatne są zwłaszcza młode świnię. Po raz pierwszy SADS-CoV wykryto w 2017 roku, powodując śmierć około 24500 prosiąt i ogromne straty ekonomiczne. Ponownie zaobserwowano go w 2019 roku, jednak dotychczas nie stwierdzono obecności wirusa poza terytorium Chin.

Nim ww. wirus zaczął atakować świnię, był przenoszony przez nietoperze. Największym zagrożeniem ze strony SADS-CoV jest możliwość przeniesienia się na człowieka i namnażania się w ludzkich komórkach. Najnowsze badania udowodniły iż wirus ten skutecznie replikuje się w komórkach płuc i jelit.

2.2 Zakażenie układu nerwowego - *Choroba wymiotna i wyniszczająca ; Zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego świń*

Czynnik etiologiczny powyższych chorób, to najwcześniej zidentyfikowany koronawirus patogenny dla świń. Świnie są jedynym podatnym gatunkiem na zakażenie PHEV. W zakażeniach doświadczalnych okres inkubacji wynosił od 4 do 7 dni u świń poniżej 4 tygodnia życia, a sama replikacja ma miejsce w największym stopniu w drogach oddechowych. Następnie wirus rozprzestrzenia się przez obwodowy układ nerwowy mogąc zajmować nerwy : trójdzielny, błędny, szyjny, jelitowy splot nerwowy, zwoje trzewne i zwoje korzeni grzbietowych w dolnej części klatki piersiowej.

Wymioty pojawiające się u świń w przebiegu są wywoływane przez replikację w zwoju czuciowym nerwu błędnego, a także poprzez stymulację zakażonych nerwów zwoju błędnego i impulsy z ośrodka wymiotnego. U zwierząt w wieku powyżej 4 tygodni, PHEV odpowiada za wywołanie infekcji podklinicznych, natomiast u młodszych prosiąt śmiertelność sięga nawet 100%.

Niestety brak jest skutecznej szczepionki przeciwko PHEV.

2.3 Zakażenie układu oddechowego - *Koronawirusowe zapalenie płuc świń*

PRCV jest powszechny w populacji, ale nie powoduje znacznych problemów klinicznych. Wirus atakuje górne drogi oddechowe, migdałki lub płuca. Diagnostyka jest skomplikowana, ponieważ trudno odróżnić przeciwciała produkowane przez PRCV są podobne do przeciwciał swoistych TGEV. Dotychczas opracowana jedną, eksperymentalną szczepionkę przeciwko PRCV.

3. Koronawirusy bydła

Wieloletnie obserwacje kliniczne i badania eksperymentalne potwierdziły iż u bydła koronawirus (BCoV) wywołuje trzy zespoły chorobowe: zakażenie układu oddechowego, biegunkę bydła oraz dyzenterię zimową. Wszystkie wyizolowane izolaty BCoV z powyższych trzech, różnych zespołów chorobowych bydła, należą do jednego serotypu.

Koronawirus bydlęcy jest to wirus otoczony osłonką, który posiada jednołańcuchowy, niesegmentowany RNA. Jest patogenem specyficznym gatunkowo, a przeciwciała swoiste dla koronawirusa można wykryć prawie u każdego dorosłego osobnika.

3.1. Zakażenie układu oddechowego

U zwierząt dorosłych zazwyczaj przebiega w postaci łagodnej, natomiast u cieląt w wieku od dwóch do sześciu miesięcy wirus powoduje zapalenie płuc. U zwierząt intensywnie tuczonych w fermach wielkoprzemysłowych wywołuje zespół oddechowy (BRDC).

Do głównych objawów zaliczamy brak apetytu, zapalenie błony śluzowej nosa, wypływy (z jamy nosowej oraz worka spojówkowego), a także kaszel. Powyższym objawom może również towarzyszyć biegunka. Jednak po 1-2 tygodniu objawy kliniczne ustępują, a zwierzęta zdrowieją.

Przeprowadzając badanie poubojowe takich zwierząt można stwierdzić nieżytowe zapalenie trawieńca i jelit z towarzyszącą atonią przewodu pokarmowego oraz zapalenie oskrzeli i płuc, które połączone jest z pogrubieniem przegród międzypęcherzykowych

i nacieczeniem komórek jednojądrzastych. Oceniając oskrzeliki i pęcherzyki płucne stwierdza się obecność niewielkich ilości materiałów z dużą ilością białka i komórek nabłonkowych.

Do diagnostyki wykorzystuje się takie metody jak ELISA lub HI. Do przeprowadzenia badań należy pobrać materiał ze śluzówki nosa lub tchawicy lub biopsyaty tkanki płucnej. W celu profilaktyki wykorzystuje się szczepienia ochronne matek szczepionką poliwalentną.

3.2. Dyżenteria zimowa

Dyżenteria zimowa to choroba biegunkowa, która pojawia się nagłą biegunką u młodego, dorosłego bydła w okresie zimowym. Choroba rozprzestrzenia się gwałtownie w stadzie i jej czas trwania zależy w dużej mierze od wielkości stada. Na przestrzeni jednego roku choroba może mieć miejsce wielokrotnie, aczkolwiek nasilenie objawów przy każdym nowym wybuchu infekcji powinno być mniejsze. Okres inkubacji trwa 4-5 dni.

Infekcje BCV prowadzą do natychmiastowego zniszczenia błony śluzowej jelita cienkiego i grubego. Uszkodzeniu ulegają przede wszystkim krypty jelitowe, co prowadzi do przedostawania się do światła jelit pełnej krwi lub surowicy.

Do pierwszych objawów należy niechęć do przyjmowania pokarmów, osowiałość i podwyższenie ciepłoty wewnętrznej ciała do 41°C. Kał zazwyczaj o konsystencji wodnistej zawiera domieszki krwi. Najważniejszy pod kątem ekonomicznym jest drastyczny spadek wydajności, który może wynosić nawet 20% wydajności wyjściowej.

Leczenie przyczynowe jest niemożliwe. Przeprowadza się leczenie objawowe poprzez uzupełnienie niedoborów makro- i mikroelementów w postaci kroplówek.

3.3. Biegunki noworodków

Ostra choroba biegunkowa cieląt, która rozwija się w 2-3 tygodniu życia i wywołana jest lokalnymi infekcjami, które prowadzą do zmian w składzie jakościowym i ilościowym flory jelitowej. Biegunki noworodków są infekcjami polietologicznymi, jednak koronawirusy odgrywają znaczącą rolę.

Okres inkubacji wynosi około 20-36 godzin, a choroba występuje najczęściej u cieląt około 1 tygodnia, a samo pojawienie się objawów związane jest ze spadkiem poziomu przeciwciał matczynych w mleku matki.

Główne objawy choroby wynikają zwłaszcza z utraty płynów i elektrolitów. W wyniku dehydratacji obserwujemy zmniejszone napięcie skóry (odwodnienie 6% m.c.), zapadnięcie gałek ocznych (odw. powyżej 8% m.c.). W następnych etapach zwierzę zaczyna zalegać, a dystalne części kończyn charakteryzują się obniżoną ciepłotą. Zmiany obserwujemy także w zabarwieniu błon śluzowych, które stają się bladocięte przy (odwodnienie na poziomie 12% m.c.)

Podstawowym postępowaniem w przypadku wystąpienia biegunek na tle koronawirusowym jest stosowanie leczenia objawowego w postaci płynoterapii doustnej. W przypadku silnej dehydratacji połączonej z kwasicią metaboliczną konieczne jest zastosowanie płynoterapii parenteralnej.

4. Koronawirus fretek

Pierwszy raz koronawirus u fretek został opisany w marcu 1993 roku. Występuje bardzo często w USA i Kanadzie. Cechuje się wysoką zachorowalnością i niska

śmiertelnością oraz występowaniem bezobjawowych nosicieli. Starsze zwierzęta mają cięższą postać choroby. Istnieją trzy różne typy koronawirusów, które mogą wpływać na fretki. Fretki zarażają się koronawirusem między sobą, a także istnieje możliwość transmisji człowiek-fretka.

4.1. Choroba zielonego śluzu

Pierwszą najczęściej występującą formą koronawirusa u fretek jest określana jako choroba zielonego śluzu lub epizootyczne nieżytowe zapalenie jelit. Wywoływana przez koronawirus lub parwowirus. Jest to choroba wysoce zakaźna. Pierwszymi objawami są apatia, letarg i niechęć do jedzenia, następnie wymioty z wodnistym śluzem. Następnie pojawia się biegunka wodnista do śluzowej, intensywnie zielona, później z domieszką krwi. Bardzo charakterystyczna jest duża ilość śluzu. Szybko dochodzi do odwodnienia objawiające się zmniejszonym napięciem skóry i zapadniętymi oczami. Stopień nasilenia się objawów klinicznych zależy od wieku i kondycji zwierzęcia. Diagnozę stawia się na podstawie danych uzyskanych z wywiadu i objawów klinicznych. Ostatecznie rozpoznanie możliwe jest tylko na podstawie wyników badania histopatologicznego wycinka pobranego metodą biopsji z jelita. W leczeniu stosuje się podskórną i dożylną infuzję. Wtórne zakażenia bakteryjne zwalcza się antybiotykami. Można podawać lekkostrawny pokarm. Nowo wprowadzane osobniki do gospodarstwa powinny być oddzielone od pozostałych przez kilka tygodni, aby obserwować jakiegokolwiek objawy koronawirusa. Ważnym aspektem w zapobieganiu rozprzestrzenianiu się zakażenia jest zachowywanie higieny i zasad bioasekuracji.

4.2. SARS-CoV2

Drugi typ koronawirusa występującym u fretek jest powszechnie określany jako COVID-19. Fretki są po człowieku najbardziej zagrożone zakażeniem SARS-CoV2. Wśród objawów wyróżnia się gorączkę i sporadyczny kaszel. Koronawirus fretki jest wysoce zaraźliwy między innymi fretkami, a także blisko spokrewnionymi norkami, nie ma dowodów na możliwość zakażenia człowieka od fretki. Podejrzewa się, że zarażeni ludzie mogą zarazić fretki koronawirusem typu SARS-CoV-2 (COVID-19). Wśród objawów wyróżnia się utratę masy ciała, słabość, podkrążone oczy, letarg, kaszel, gorączkę, anoreksję. Diagnostyka choroby opiera się na obserwacji charakterystycznych objawów klinicznych oraz dokładnym poznanie historii choroby. Obecność wirusa można wykazać za pomocą mikroskopii elektronowej jednak nie jest to powszechnie praktykowane ze względu na wysokie koszty. Do potwierdzenia diagnozy wykonywane są testy PCR. Diagnostyka różnicowa opiera się na wykluczeniu chorób układu oddechowego. W terapii nie ma specyficznego leczenia stosuje się płynoterapię, leki przeciwgorączkowe, odpowiednią dietę.

4.3. Układowy koronawirus fretki

Trzeci typ koronawirusa pojawiający się u fretek jest określany układowym koronawirusem fretki lub FRSCV, przypomina on zapalenie otrzewnej kotów. Występuje stosunkowo rzadko, ale jego objawy są dość gwałtowne. Następuje utrata masy ciała, anoreksja, biegunka, słabość, letarg. Leczenie jest niespecyficzne i zależy od występujących objawów. W terapii stosowane są różne leki, w powodzeniu terapii duże znaczenie ma stosowanie płynów oraz odpowiednia dieta. Rokowanie przy zakażeniu u fretek jest dobre.

5. Koronawirus ptaków

U ptaków występują koronawirusy należące do rodzajów Gammacoronavirus i Deltacoronavirus.

5.1. Zakaźne zapalenie oskrzeli

W 1930 roku poznano gammakoronawirusa należącego do podrodzaju Igacovirus powodującego u ptaków zakaźne zapalenie oskrzeli (infectious bronchitis virus-IBV). Jest to wirus RNA, który posiada liczne serotypy - znanych ponad 30 serotypów i wariantów antygenowych. Wirus ten cechuje się dużą zmiennością, nazywany jest wirusowym kameleonem. Ma skłonność do mutacji podczas replikacji. Wirus ten cechuje się wysokim stopień zaraźliwości jest to najszybciej rozprzestrzeniający się wirus wśród ptaków. Zakaźne zapalenie oskrzeli kur przynosi duże straty w przemyśle drobiarskim na całym świecie. Chorują kury i bażanty w każdym wieku. Kurczęta najczęściej chorują między 2-4 tyg. Życia i choroba ma u nich najcięższy przebieg. IBV jest również bardzo niebezpieczny dla niosek. Zakaźne zapalenie oskrzeli cechuje bardzo wysoki stopień zaraźliwości. U kurcząt ma przebieg ostry a u niosek przewlekły. Śmiertelność dotyczy głównie ptaków młodych. Odporność na chorobę wzrasta wraz z wiekiem. IBV rozprzestrzenia się na duże odległości z powietrzem. Wirus ma powinowactwo do układu oddechowego, układu rozrodczego, układu wydalniczego, układu pokarmowego oraz do mięśni piersiowych. Prowadzi do drastycznych spadków produkcji jaj oraz pogorszenia ich jakości. U kurcząt obserwuje się duszność, rzęzenie, kichanie, wodnisty wypływ z otworów nosowych, łzawienie, czasem obrzęk zatok podoczodołowych, zbijanie się ptaków w grupy, zwierzęta są osowiałe, ptaki przysiadają na skokach lub stoją z wyciągniętą do przodu szyją, półprzymkniętym powiekami i szeroko otwartym dziobem. Występuje charakterystyczna postawa "pompującego oddychania" wskazuje na trudności w oddychaniu. Po przechorowaniu kurczęta wykazują zahamowanie rozwoju. Przechorowanie IB u kurcząt odchowanych na nioski, powoduje trwałe uszkodzenie jajowodu, co rzutuje na wartość przyszłych niosek. Charakterystyczny jest gwałtowny i długotrwały spadek nieśności. Obniżeniu ulega także zapłodnienie i wylęgowość jaj. W okresie zakażenia obserwuje się zmiany w jakości jaja: są cienkie o chropowatej i zniekształconej skorupie. Skorupy są blade, białko w świeżym jaju jest wodniste z ziarnistą zawartością. U ptaków zakażonych IBV często dochodzi do powikłań spowodowanych dodatkowym zakażeniem *M.gallisepticum* i *E.coli*, obserwuje się włóknikowe zapalenie błon surowiczych.

Wśród zmiany sekcyjnych wyróżnia się obecność w dolnym odcinku tchawicy, w obrębie nosa i zatok surowiczego, później śluzowego, a w końcowej fazie choroby serowatego wysięku. U padłych kurcząt w tchawicy lub oskrzelach często obecny serowaty czop niekiedy zamykający światło dróg oddechowych. Błona śluzowa tchawicy jest rozpulchniona. W miejscu rozwidlenia tchawicy silne przekrwienie. Przy powikłaniach *M.gallisepticum* i *E.coli* dochodzi do zgrubienia worków powietrznych i zapalenia płuc. U niosek widoczny stan zapalny błony śluzowej jajowodu i niedrożność części głównej i cieśni jajowodu, zdarzają się również torbiele w ścianie jajowodu i zmiany w jajniku. Wirus IB wykazuje również tropizm do układu wydalniczego i tkanki mięśniowej. Diagnostyka laboratoryjna opiera się na badaniach wirusologicznych. Wirus wykrywa się przy pomocy metody polimerazowej reakcji łańcuchowej. Stosowane są również badania serologiczne:

serokonwersję, test immunofluorescencji IF, testy Elisa, HI, SN oraz badania histopatologiczne. Stosowane są obecnie różne metody szczepień zarówno masowe jak i indywidualne. Swoiste leczenie nie zostało opracowane: stosuje się leczenie objawowe i wspomagające. Istotna w powodzeniu terapii jest poprawa warunków środowiskowych.

5.2. Koronawirusowe zapalenie jelit indyków

Kolejnym gammakoronawirusem ptaków o dużym znaczeniu ekonomicznym jest koronawirus indyków (turkey CoV – TCoV) powodujący stany patologiczne jelit tak zwane enteropatie. Choroba nosi nazwę koronawirusowego zapalenia jelit indyków, gorączki błotnej lub choroby niebieskiego grzebienia lub monocytozy. Choroba występuje u młodych indyków w pierwszych tygodniach życia.. Choroba objawia się biegunką, osowieniem, utratą apetytu oraz słabszymi przyrostami masy ciała ptaków i słabszym wykorzystaniem paszy, depresją, wodnistą biegunką o zabarwieniu zielonkawobrazowym. Obserwowane jest wzmożone pragnienie znacznego stopnia, odwodnienie, skóra na głowie przyjmuje ciemne zabarwienie, pióra są brudne i nastroszone, grzbiet łukowato wygięty, skrzydła opuszczone, głowa cofnięta. W stadzie niosek obserwowany jest gwałtowny spadek nieśności i jaja o zabarwieniu białym . Zmiany anatomopatologiczne dotyczą głównie jelit. Diagnostyka laboratoryjna opiera się na badaniach histopatologicznych, mikroskopii elektronowej, stosowaniu testów immunofluorescencji, seroneutralizacji, a także metod biologii molekularnej. Obecnie brak jest komercyjnej szczepionki. Postępowanie terapeutyczne polega na stosowaniu antybiotyków zapobiegającym wtórnym zakażeniom.

Uważa się, że ptaki wolnożyjące mogą pełnić ważną rolę w rozprzestrzenianiu się koronawirusów do populacji drobiu, a także stanowić źródło zmienności tych wirusów co przyczynia się do powstawania nowych, niebezpiecznych wariantów.

6. Koronawirus kotów

6.1. Zakaźne zapalenie otrzewnej kotów (FIP)

Zakaźne zapalenie otrzewnej u kotów (FIP- feline infectious peritonitis) jest to wysoce śmiertelna choroba wywołana przez wirulentny biotyp korona wirusa jelitowego. Choroba ta charakteryzuje się gorączką która nie odpowiada na leczenie, charakterystycznym ziarniniakowo-ropnym odczynem tkanek oraz między innymi wodobrzuszem i gromadzeniem się wysięku w jamach ciała. FIP to choroba tła immunologicznego. Kompleks składający się z wirusa i przeciwciała pochłaniany jest przez makrofagi bądź monocyty.

Zakaźne zapalenie otrzewnej najczęściej notowane jest u kociąt od 3 miesiąca do 2 roku życia.

Objawy uzależnione są od zjadliwości wirusa, odpowiedzi immunologicznej danego organizmu. Choroba ta jest podstępna, i początkowo nie daje charakterystycznych objawów chorobowych przez co jest ciężka w wychwyceniu. Na początku możemy zaobserwować osowiałość, zmniejszony apetyt i postępującą utratę wagi. Możemy również zaobserwować brak przyrostów kociąt, powiększający się obwód brzucha i nieustającą gorączkę, która nie jest wrażliwa na farmakoterapię.

W diagnostyce opieramy się o komercyjne testy na przeciwciała w surowicy oraz badania morfologiczne i biochemiczne krwi podczas którego możemy zaobserwować

leukopenię (na wczesnym etapie choroby, później leukocytozę), lekką niedokrwistość, wzrost stężenia globulin w osoczu oraz wzrost stężenia bilirubiny we krwi i w moczu.

Leczenie uzależnione jest od stadium i nasilenia choroby. Jednym ze sposobów leczenia są punkcje które umożliwiają ewakuację płynu z wewnątrz jam ciała dzięki czemu zmniejsza się nacisk wywołany na narządy wewnętrzne. W miarę możliwości zachęcamy kota do jedzenia, stosując atrakcyjne formy pokarmu. Niestety brak jest skutecznej i rutynowej farmakoterapii. Przebieg kliniczny może trwać od kilku dni do nawet kilkunastu miesięcy. Niestety rokowanie jest niepomyślne, a śmiertelność sięga do 100 %.

6.2. Koronawirusowe zapalenie jelit

Inną jednostką chorobową u kotów powodowaną przez koronawirus jest koronawirusowe zapalenie jelit. Choroba ta najczęściej występuje u kociąt między 1-3 miesiącem życia i głównie występuje w postaci bezobjawowej- u zdrowych zwierząt ze sprawnym układem immunologicznym, lub w postaci łagodnej.

U kotów zdrowych ze sprawnym układem immunologicznym występuje zakażenie bezobjawowe.

Do objawów chorobowych zaliczamy apatię, posmutnienie, brak apetytu, wymioty, biegunka, gorączka. Aby rozpoznać tę jednostkę chorobową posługujemy się testami PCR.

7. Koronawirus psów

7.1. Koronawiroza

Koronawiroza u psów jest szeroko rozpowszechniona na świecie. Może powodować takie jednostki chorobowe jak biegunka, kaszel kenelowy czy zakażenia układu oddechowego. Ze względu na duże rozpowszechnienie wirusa w środowisku wirusy ulegają szybkiej ewolucji i cechują się dużą zmiennością.

W większości przypadków zakażeń koronawirusem u psów przebieg jest bezobjawowy.

U szczeniąt może wystąpić ciężkie zapalenie jelit. Biegunka powodowana przez koronawirus jest przeważnie gwałtowna, żółtozielona, charakterystycznie cuchnąca i utrzymuje się przez kilka dni.

Do objawów zakażenia zaliczamy: osowienie, lekka gorączka, brak apetytu, objawy ze strony układu oddechowego.

Większość psów powraca do zdrowia bez leczenia. Można wspomóc zwierzę podając płynoterapię i uzupełniając/wyrównując elektrolity. Rokowanie jest pomyślne, z wyjątkiem zakażeń u szczeniąt i psów geriatrycznych.

8. Koronawirus koni

8.1 Wstęp

Koronawiroza u koni powodowana jest przez koński wariant koronawirusa (equine coronavirus, ECoV), który należy do podrodziny Corona-viridae, podgatunku β – coronavirus-1, rodu A łącznie z koronawirusem ludzkim (OC43), bydła (BCoV) i z hemaglutynującym wirusem zapalenia opon i mózgu prosiąt (PHEV). Źródłem zakażenia

są najczęściej chore konie i źrebięta, ale również osobniki, które przeszły chorobę oraz zdrowe zwierzęta zakażone bezobjawowo. Najczęściej dotyka ona konie w wieku powyżej dwóch lat, u źrebiąt notuje się zakażenia ECoV, ale są to zakażenia mieszane z rotawirusami lub *Clostridium perfringens*. Narządem predylekcyjnym dla tego patogenu jest przewód pokarmowy i układ oddechowy. Replikacja wirusa następuje w makrofagach i w cytoplazmie komórek nabłonka kosmków jelit cienkich i w nabłonku układu oddechowego, a okres inkubacji wynosi od 48- 72 godzin.

8.2 Objawy

Objawami najczęściej zauważalnymi jest występowanie gorączki do 40,5°C, ogólnego osłabienia, brak apetytu oraz biegunki. W ciężkich przypadkach pojawia się silna wodnista, cuchnąca biegunka. Kał przybiera barwę od jasnozielonej do żółtawej. Mogą wystąpić również objawy morzyska o niewielkim nasileniu. W wynikach badań krwi obserwujemy występowanie leukopenii związana z neutropenią lub limfopenia, często występuje również hipalbuminemia. Siewstwo wirusa w kale utrzymuje się przez około 3–25 dni. Schorzenie to rzadko kończy się zejściem śmiertelnym, a przy braku powikłań większość objawów ustępuje w ciągu 7 dni. W przypadku ostrego przebiegu choroby objawy kliniczne mogą nasilać się bardzo szybko i powodować powikłania takie jak wystąpienie endotoksemii, posocznicy i hiperamonemii związanej z encefalopatią oraz powstawanie martwiczego zapalenia jelit. Wirus dość rzadko atakuje układ oddechowy, jednak zauważalny wpływ z nozdrzy może być objawem zaatakowania tego układu.

8.3 Diagnostyka

Do wykrywania obecności wirusa w próbkach kału stosujemy metodę rt RT-PCR ze względu na trudności w izolacji wirusa w hodowli komórkowej ze względu na czasochłonność metody.

8.4 Leczenie

Obecnie nie wynaleziono szczepionki ani leku, który pozwoliłby na wyleczenie infekcji końskim koronawirusem. Leczenie obejmuje najczęściej leczenie objawowe i wspomagające z wykorzystaniem płynoterapii i leków przeciwzapalnych. Leczenie należy dostosować do intensywności objawów oraz w ciężkich przypadkach proponować przewiezienie konia do specjalistycznych klinik, w których będzie można zapewnić mu całodobową opiekę.

9. Podsumowanie

Zakażenia koronawirusem dotyczą bardzo wielu gatunków zwierząt w tym człowieka i zazwyczaj atakują układ pokarmowy oraz oddechowy. Charakteryzujących się dużym stopniem zmienności oraz stosunkowo wysokim potencjałem przełamывania barier międzygatunkowych. Z punktu widzenia lekarza weterynarii największe znaczenie mają typy wirusa atakujące koty, psy, świnie oraz bydło. Do niedawna wirusy te nie były traktowane jako bezpośrednie zagrożenie dla gatunku ludzkiego z powodu łagodnego przebiegu zakażeń. W latach 2003 i 2012 wykryto śmiertelne warianty wirusa SARS oraz MERS, które mają pochodzenie zoonotyczne. Źródłem zakażenia wirusem SARS-CoV-2 dla człowieka jest inny

człowiek, ale człowiek może być również źródłem zakażenia dla kota. Wykazano również, że fretki oraz norki są wrażliwe, chorują i wydają wirus SARS-CoV-2, zakażając inne zwierzęta tego gatunku. Psy wykazały niską wrażliwość na zakażenie, znacznie mniejszą niż koty czy fretki, natomiast świnię, kury i kaczki nie były wrażliwe na eksperymentalne zakażenie wirusem wywołującym COVID-19.

Bibliografia:

1. Addie D., Belak S., Boucraut-Baralon C. (2009). Feline infectious peritonitis. ABCD guidelines on prevention and management (s.594-604).
2. Antas M., Woźniakowski G., (2019). Wirus epidemicznej biegunki świń (PEDV): aktualna sytuacja w Polsce i Europie na tle dużych strat ekonomicznych w USA; *Życie Weterynaryjne* 94 (2) (s.125-128).
3. Decaro N., Cordonnier N., Demeter Z. (2013). European surveillance for pantropic canine coronavirus. *J Clin Microbiol*, (s.83-88).
4. Domańska-Blicharz K., Woźniakowski G., Rola J., Cuvelier-Mizak B., Orłowska A., Antas M., Niemczuk K., Śmietanka K. (2020). Koronawirusy – patogeny ważne z punktu widzenia zdrowia zwierząt i ludzi; *Życie Weterynaryjne* 95 (6) (s.347-358).
5. Dors A., (2020). Recent information on porcine coronavirus infections; *Weterynaria w Terenie* 4/2020 (s.57-61).
6. Dirksen G., Grunder H., Stober M. *Choroby wewnętrzne i chirurgia bydła Tom 1*. Łódź, wyd. III 2015. Wydawnictwo Galaktyka. (s.359, 645-658,682-684).
7. Gabrish K., Peernel Z., (2009) *Praktyka kliniczna- zwierzęta egzotyczne- Ssaki ptaki i zwierzęta zmiennocieplne* Wydawca: Galaktyka.
8. Gliński Z., Żmuda A., (2021). Koronawirusowy zespół ostrej biegunki świń; *Życie Weterynaryjne* 96(2) (s.75-77).
9. Larry P. Tilley, Smith F.W.K (2016). Blackwell 5 minut konsultacji weterynaryjnej psy i koty (s.1651-1655). Wrocław: Edra Urban & Partner.
10. Pomorska-Mól M., Turlewicz-Podbielska H., (2021). Koronawirusy świń. Część I. Koronawirusy układu oddechowego i nerwowego, . *Życie Weterynaryjne* 96 (6) (s.403- 407).
11. Pomorska-Mól M., Turlewicz-Podbielska H., (2021). Koronawirusy świń. Część II. Koronawirusy przewodu pokarmowego; *Życie Weterynaryjne* 96(7) (s.502-509).
12. Pusterla N., Mapes S., Wademan C., White A., Ball R., Sapp K., Burns P., Ormond C., Butterworth K., Bartol J., Magdesian K.G.: Emerging outbreaks associated with equine coronavirus in adult horses. *Vet. Microbiol.* 2013, 162, 228–231.
13. Pusterla N., Vin R., Leutenegger C.M., Mittel L.D., Divers T.J.: Enteric coronavirus in adult horses. *Vet. J.* 2018, 231, 13–18.
14. Ryptuła K., Kotwica S., (2020). Coronavirus and the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) – coronavirus infections in cattle and other animals; *Weterynaria w Terenie* 2/2020 (s.60-67).
15. Siwińska N., Żak A., Słowikowska M., Niedźwiedź A., (2018). Koronawirus koni – pomijany patogen koni dorosłych; *Choroby Koni* (s.20-24).
16. Truszczyński M., Pejsak Z., (2014). Koronawirusy i wywołane przez nie choroby świń; *Medycyna weterynaryjna* 70 (3) (s.131-135).

17. Truszczyński M., Pejsak Z., (2016). Alfakoronawirus i deltakoronawirus oraz wywoływane przez nie choroby biegunkowe świń; Medycyna weterynaryjna 72 (3) (s.147-152).

Wykaz stron internetowych

18. 3trzy3 Aktualizacja informacji na temat koronawirusów świń - Artykuły - 3trzy3, świnie online (Aktualizacja informacji na temat koronawirusów świń; Antonio Palomo Yagüe; 24.02.2020).
19. EurekaAlert! Swine coronavirus replicates in human cells | EurekaAlert! (Swine coronavirus replicates in human cells; 14.10.2020).
20. Główny Inspektorat Weterynarii Światowa Organizacja Zdrowia Zwierząt (OIE) - Pytania i odpowiedzi odnośnie choroby wywołanej przez koronawirus 2019 (COVID-19) | Główny Inspektorat Weterynarii (wetgiw.gov.pl) (Pytania i odpowiedzi odnośnie choroby wywołanej przez koronawirus 2019 (COVID-19; 09.06.2020).
21. Medonet Norki przenoszą koronawirusa SARS-CoV-2 między sobą i na ludzi. Dlaczego to może być niebezpieczne? (medonet.pl) (Norki przenoszą koronawirusa SARS-CoV-2 między sobą i na ludzi. Dlaczego to może być niebezpieczne? 25.11.2020).
22. Startitvet Baza wiedzy - Koronawirusy (startitvet.pl) (Baza wiedzy - koronawirusy).

13. ZASTOSOWANIE FLUCYTOZYNY W LECZENIU ZAKAŻEŃ GRZYBICZYCH U NORKI AMERYKAŃSKIEJ (*NEOVISON VISON*) A GENY OPORNOŚCI WOBEC 5-FC

Ilona Mazurkiewicz⁽¹⁾, Ewa Habza-Kowalska⁽²⁾, Jagoda Szafrńska⁽³⁾

⁽¹⁾ Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie
Wydział Nauk o Zwierzętach i Biogospodarki
Instytut Biologicznych Podstaw Produkcji Zwierzęcej
ul. Akademicka 13, 20-950 Lublin
Email: ilona.mazurkiewicz@up.lublin.pl

⁽²⁾ Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie
Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii
Katedra Biochemii i Chemii Żywności

⁽³⁾ Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie
Wydział Nauk o Żywności i Biotechnologii
Zakład Technologii Mleka i Hydrokoloidów

Abstract: Flucytosine is one of the oldest antifungal substances, synthesized as early as 1957. It belongs to the organic chemical compounds from the group of pyrimidine analogues. The mechanism of action of flucytosine after conversion to active metabolites is based on: inhibition of nucleic acid synthesis by inhibition of thymidylate synthetase and incorporation into the RNA of the fungus instead of uridylic acid. Flucytosine has an inhibitory effect on *Candida spp.*, *Aspergillus* as well as *Cryptococcus spp.* In animal models, 5-FC is used in combination with amphotericin B due to its synergistic action. Dermatomycosis in mink is both an economic and an aesthetic problem. The effect of infection is reduced immunity and increased susceptibility to coinfections. For breeders, the biggest problem is the deterioration of fur quality, which contributes to financial losses. A significant problem raised in many publications is the resistance of pathogenic fungi to 5-fluorocytosine. The widespread use of antifungal drugs with overlapping their mechanisms of action may induce the generation of Multi-Drug Resistance phenotypes in an ever-increasing number of pathogenic fungal species. In some strains, resistance appears as a response to flucytosine therapy as well as spontaneously. This paper describes the mechanism of action of 5-FC and presents a list of mutations conferring resistance to flucytosine in various strains of fungi.

1. Wstęp

Flucytozyna to substancja o działaniu przeciwgrzybiczym, której inną nazwą jest 5-fluorocytozyna (5-FC). Należy ona do organicznych związków chemicznych z grupy analogów pirymidyny. Pod względem budowy cząsteczka flucytozyny różni się od cytozyny obecnością atomu fluoru w pozycji 5 [Duschinsky i in., 1966].

2. Rys historyczny oraz geneza zastosowania 5-FC u ludzi i u zwierząt

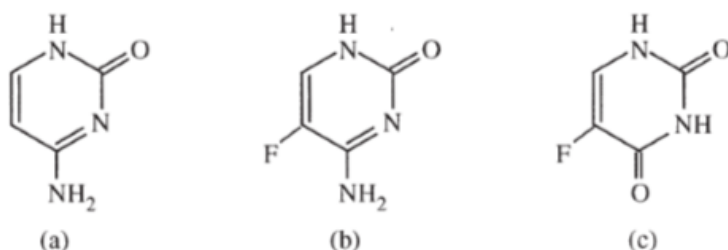
Flucytozyna jako antymetabolit o działaniu przeciwgrzybiczym tuż po zatwierdzeniu w 1971r. przez FDA do leczenia ciężkich infekcji *Candida* i *Cryptococcus*, została

wprowadzona do leczenia pod handlową nazwą Ancotil (producent Bausch Health) [Biliński i in., 2008; Janiec i Krupińska, 2002].

5-fluorocytozyna (fluorowany analog cytozyny) uważana jest za jeden z najstarszych środków przeciwgrzybiczych, gdyż już w 1957 roku została ona zsyntetyzowana. Początkowo była uważana za potencjalny nowy środek przeciwnowotworowy, ale okazała się niewystarczająco skuteczna. Cztery lata później w 1961 roku opisano aktywność flucytozyny w eksperymentalnej kandydozie i kryptokokozy u myszy, a w 1968 roku została użyta w leczeniu ludzkiej kandydozy i kryptokokozy. Okazało się wówczas, że oprócz działania przeciwko *Candida spp.* i *Cryptococcus neoformans*, 5-CF działa na grzyby wywołujące chromoblastomikozę [Vermes i in., 2000].

3. Mechanizm działania

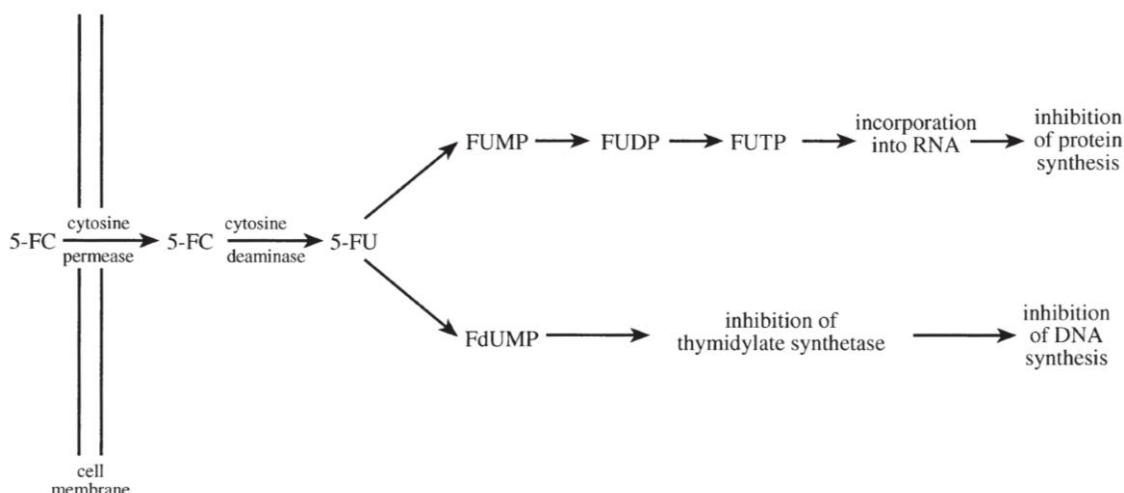
Flucytozyna (5-FC) działa w kontakcie z grzybem i jest wychwytywana przez enzym zwany permeazą cytozyny. Gdy lek dostanie się do grzyba, jest następnie przekształcany w komórce w aktywną postać 5-fluorouracylu (5-FU) przez enzym deaminazę cytozynową.



Rysunek 1. Budowa chemiczna: (a) cytozyny, (b) flucytozyny oraz (c) 5-fluorouracylu

Źródło: Vermes i in., 2000. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 46, s.172.

5-fluorouracyl włącza się do nici RNA, konkurując z uracylem, zakłóca syntezę RNA i hamuje biosyntezę białek w komórkach grzyba [Edlind i Katiyar, 2010]. Ze względu na brak deaminazy cytozynowej w komórkach ssaków fluorocytozyna jest nietoksyczna dla człowieka. Drugi szlak transformacji biologicznej flucytozyny polega na przechodzeniu pod wpływem pirofosforylasy monofosforanu urydyny, 5-fluorouracylu w monofosforan 5-fluorodeoksyurydyny. Ten związek organiczny działa inhibycyjnie wobec głównego źródła tymidyny podczas biosyntezy DNA – syntetazy tymidylanowej - blokując zdolność do odłączania (eliminacji) atomu chloru [Parker, 2009]. Tak więc, 5-fluorouracyl hamuje syntezę DNA, przekształcając go w kwas fluorodezoksyurydylowy oraz hamując syntetazę tymidylanową, co powoduje uszkodzenie DNA w komórkach grzybów [Houšť i in., 2020].



Rysunek 2. Szlak wewnątrzkomórkowy i sposób działania 5-fluorouracylu. Skróty: 5 FC - flucytosyna; 5-FU - 5-fluorouracyl; FUMP - monofosforan 5-fluorouracyldyny; FdUMP - monofosforan 5-fluorodeoksyurydyny; FUDP - difosforan 5-fluorouracyldyny; FUTP - trifosforan 5-fluorouracyldyny

Źródło: Vermes i in., 2000. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 46, s.172.

Podsumowując mechanizm działania flucytozyny po konwersji do czynnych metabolitów polega na: zahamowaniu syntezy kwasów nukleinowych poprzez inhibicję syntetazy tymidylanowej i/lub włączaniu się do RNA grzyba zamiast kwasu urydylowego [Łagowski i Gnat, 2020].

Flucytosyna działa hamująco na gatunki z rodzajów: *Candida spp.* [Parker, 2009], *Aspergillus*, *Cryptococcus spp.* (w tym *C. neoformans*), a także na grzyby wywołujące chromoblastomikozę [Vermes i in., 2000].

4. Współczesne zastosowanie terapeutyczne 5-FC u ludzi i zwierząt

Nie zaleca się stosowania flucytozyny w monoterapii ze względu na duże ryzyko wystąpienia lekooporności w przypadku jej indywidualnego stosowania. Może być stosowany bez dodawania drugiego leku w leczeniu stanów niezagrażających życiu, takich jak infekcje drożdżakowe, które infekują drogi moczowe [Fisher i in., 2011]. Zaleca się stosowanie flucytozyny obok innych leków przeciwgrzybiczych, a szczególnie amfoterycyny B, która w połączeniu z 5-FC wykazuje działanie synergistyczne [Janiec i Krupińska, 2002]. Terapia skojarzona może leczyć kryptokokozowe zapalenie opon mózgowych i kandydozę powodującą zapalenie wsierdza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wnętrza gałki ocznej, zapalenie otrzewnej, zapalenie pęcherza i zakażenie ogólnoustrojowe [Spec i Powderly, 2018]. Możliwość zastosowania tego leku zależy od funkcjonowania nerek danego osobnika. Lek nie ulega metabolizmowi w organizmie człowieka, a do 24 godzin 85-95% flucytozyny jest wydalane z moczem bez zmiany pierwotnej postaci [Houšť i in., 2020].

W modelach zwierzęcych flucytosyna wraz z amfoterycyną B wykazują synergiczne działanie przeciwko wielu różnym gatunkom *Candida*, dlatego też stosuje się tę kombinację do leczenia przewlekłych infekcji, takich jak drożdżakowe zapalenie wnętrza gałki ocznej,

czy kandydoza wątroby i śledziony [Vermes i in., 2000]. Z uwagi na pojawienie się oporności na flucytozynę wśród izolatów *Cryptococcus neoformans* w terapii zakażeń tych patogenem nie stosuje się monoterapii, a jedynie terapię skojarzoną z AmB [Larsen 2011].

5. Zakażenia grzybicze u norek

Dermatofitoza u norek to powszechne grzybice zakaźne skóry, włosów i paznokci spowodowane przez keratynofilne grzyby należące do różnych taksonów *Onygenales*, a zwłaszcza z rodzaju *Arthroderma*. Infekcje grzybicze objawiają się klinicznie jako niejednolite, często okrągłe obszary łysienia i łuszczenia, z zarumienionym obszarem peryferyjnym. Do infekcji dochodzi zwykle wskutek bezpośredniego kontaktu między zwierzętami (kontakt z dermatocytami, włosami).

Infekcje grzybicze na fermach norek nie są najpopularniejszym problemem zdrowotnym wśród norek hodowlanych, jednak z uwagi na objawy manifestujące się skórnie są istotnym czynnikiem zmniejszającym zysk z hodowli norek jako zwierząt futerkowych, a ponadto obniżają dobrostan tych zwierząt [Overy i in., 2015].

Overy wraz ze swoim zespołem badawczym opisał dwa ogniska dermatofitozy na dwóch różnych fermach norek. Jako czynnik etiologiczny wskazał *Trichophyton equinum*. Wśród objawów wyróżnił zmiany skórne składające się z rozległego epidermalnego zgrubienia z liszajowaceniem (lichenizacją), strupów oraz obszarów łysienia. Wymienione objawy można zaobserwować u dwóch samców z badanych ferm na Fotografii 1, z tym, że u pierwszego zmiany dotyczą części brzusznej i klatki piersiowej, zaś u drugiego kończyny przedniej i tylnej, brzucha i ogona [Overy i in., 2015].



Fotografia 1. Dwa samce norki amerykańskiej (*Neovison vison*) z rozległymi obszarami łysienia, strupów i liszajowacenia skóry

Źródło: Overy D.P., Marron-Lopez F., Muckle A., Bourque A., Lund L., MacHattie D., Lopez A. (2015). Dermatophytosis in farmed mink (*Mustela vison*) caused by *Trichophyton equinum*. Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, VII, s. 2.

W celu kontrolowania i ograniczenia rozprzestrzeniania się patogennych grzybów stosuje się dezynfekcję środowiskową oraz izolację zarażonych od niezainfekowanych nerek [Chermette i in., 2008].

W leczeniu zakażeń grzybiczych u nerek oprócz flucytozyny i amfoterycyny B, Chermette wraz ze współpracownikami (2008r.) wskazuje gryzeofulwinę jako lek z wyboru w leczeniu ogólnoustrojowym.

Zgodnie z badaniami ZhiJun'a i współpracowników (2011r.) za główny czynnik etiologiczny infekcji grzybiczych u nerek uważa się grzyby z rodzaju *Candida*., rzadziej *C.neoformans*. Wśród dermatofitów identyfikowanych na podstawie morfologii kolonii i struktur mikroskopowych nie wykazano grzybów strzępkowych. Nosicielstwo dermatofitów u zdrowych nerek określono na poziomie 26.67% [ZhiJun i in., 2011].

6. Dawkowanie

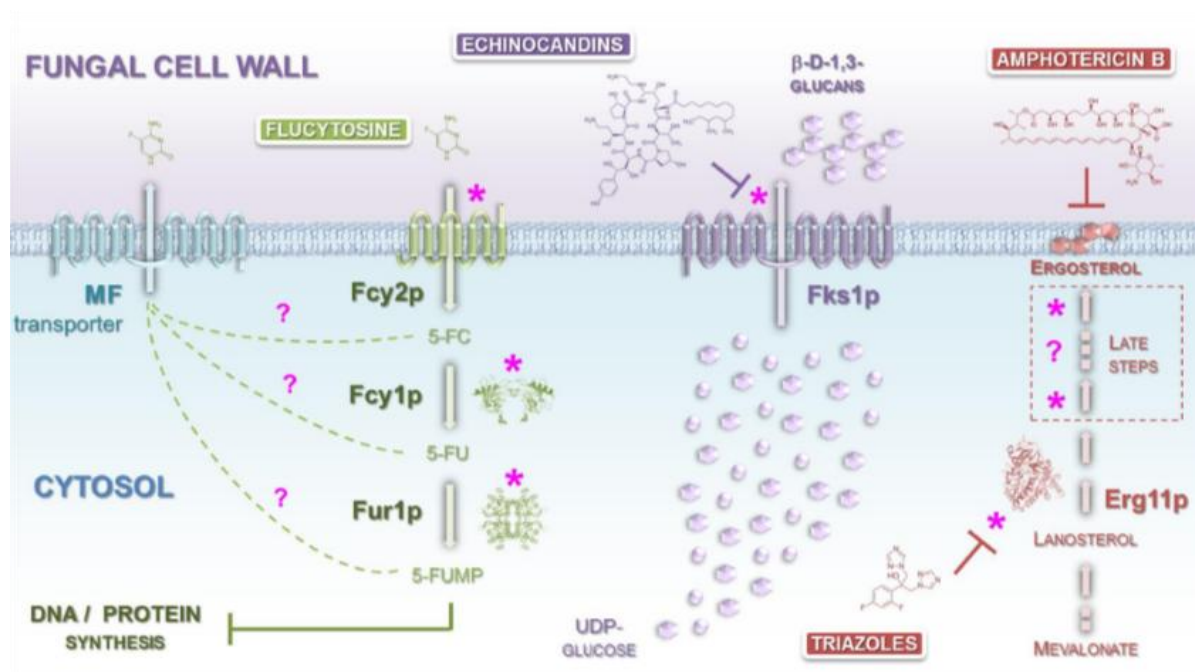
Flucytozyna jest dostępna w kapsułkach doustnych w dawkach: 250 mg lub 500 mg. Lek można rozpocząć od doustnej dawki od 50 mg do 150 mg / kg / dzień co sześć godzin. Po podaniu doustnym lek jest dobrze wchłaniany w przewodzie pokarmowym z 75-90% biodostępnością, następnie jest usuwany przez przesączanie kłębuszkowe nerek i wydalany z moczem [Houšť i in., 2020]. Flucytozyna jest dostępna również w postaci roztworu w dawce 2,5 g / 250 ml. Flucytozyna nie ma zastosowania w przypadku podawania dooponowego [Janiec i Krupińska 2002].

7. Aktualne doniesienia literaturowe na temat oporności wobec flucytozyny

Powszechne stosowanie leków przeciwgrzybiczych wraz z nakładaniem się ich mechanizmów działania może indukować generowanie fenotypów oporności wielolekowej (z ang. Multi-Drug Resistance) u stale wzrastającej liczby chorobotwórczych gatunków grzybów. Istnieją dwa rodzaje oporności: kliniczna – rozumiana jako niepowodzenie w eradykacji infekcji lekami aktywnymi in vitro oraz mikrobiologiczna, polegająca na powstawaniu w strzępkach grzybów mechanizmów obronnych przeciw inhibicyjnemu działaniu farmaceutyków [Gnat i in., 2020].

Istotnym problemem poruszonym w wielu publikacjach jest oporność grzybów patogennych wobec 5-fluorocytozyny. Jak donoszą Papon i Sanglard, stosowanie flucytozyny w monoterapii jest utrudnione z uwagi na nabywanie oporności przez komórki grzybów wskutek mutacji w genach biorących udział w szlaku ratunkowym pirymidyny [Papon i Sanglard, 2020]. Flucytozyna skojarzona z triazolem, amforetyncyną B lub echinokandyną działa grzybobójczo na *C. auris*. Autorzy wskazują na konieczność zbadania pierwotnej oporności szczepów *C. auris* na flucytozynę in vivo [Papon i Sanglard, 2020]. W 2020r. Inny zespół naukowców - Umamaheshwari Shivaswamy i M.N. Sumana z Indii zbadał, iż 19% izolatów *C. albicans* oraz 14% *C. tropicalis* wykazuje oporność na flucytozynę [Shivaswamy i Sumana, 2020].

W 2012r. Jung i współpracownicy wykazali, że 97,3% szczepów *Candida* izolowanych z krwi w Korei wykazywało oporność wobec flucytozyny [Jung i in., 2012].



Rysunek 3. Ewolucja pierwotnej oporności u *C. auris*

Źródło: Papon N, Sanglard D. Tracking the origin and evolution of multidrug resistance in *Candida auris*. *Lancet Microbe* 2020; 1: e237.

Według Lattif'a szczepy *Candida* lub *Cryptococcus* odporne na flucytozynę były izolowane nawet od osobników, które nigdy wcześniej nie otrzymali leku, zaś oporność u *Candida*, *C. neoformans* oraz *Cladosporium* pojawiła się jako skutek doustnej monoterapii flucytozyną. Częstość występowania drożdżaków *Candida neoformans* opornych na flucytozynę zwykle mieści się w zakresie 1-4% [Lattif i in., 2004].

W przypadku *C. neoformans* szacowana częstość występowania izolatów pierwotnie opornych na flucytozynę wynosi 1–2%, nawet do 7%. W Stanach Zjednoczonych wskaźnik oporności *C. neoformans* na flucytozynę wahał się od 1,6% w izolatach z lat 1992–1994 do 2,2% w izolatach z lat 1996–1998, co dowodzi o jego tendencji wzrostowej. Pełna wrażliwość *C. neoformans* na flucytozynę wahała się od 35% w Ameryce Północnej do 68% w Ameryce Łacińskiej, co z kolei świadczy o zróżnicowaniu geograficznym oporności na 5-FC. Przyczyna tej geograficznej i czasowej różnicy we wrażliwości na flucytozynę może wynikać z funkcjonowania dwóch mechanizmów oporności, a więc po pierwsze mutacji prowadzących do niedoborów enzymów wymaganych do komórkowego wychwytu lub metabolizmu flucytozyny (permeazy cytozynowej i deaminazy) oraz po drugie zwiększonej syntezy pirymidyn, które konkurują z fluorowanymi antymetabolitami 5-FC [Loyse i in., 2013].

W badaniach *in vitro* dotyczących wrażliwości *C. neoformans* na 5-FC uznaje się, że szczepy z wartością minimalnego stężenia hamującego (ang. minimal inhibitory concentration – MIC) flucytozyny ≤ 4 mg/L są wrażliwe na ten lek, z MIC 8–16 mg/L – średniowrażliwe, natomiast szczepy z MIC ≥ 32 mg/L należy uważać za odporne [Sulik-Tyszka i Wróblewska, 2017]. Wyniki z wieloośrodkowego badania obejmujące 1811 izolatów *C. neoformans* ze 100 placówek medycznych w pięciu regionach świata – w latach 1990–2004 wykazały, iż szczepy z MIC ≥ 32 mg/l stanowiły 1–2% izolatów [Sulik-Tyszka i Wróblewska, 2017].

Pojawiająca się oporność wobec antymykotyków zmusza mikrobiologów do poszukiwania nowych skutecznych i łatwo dostępnych substancji o działaniu przeciwgrzybiczym. Zestawienie mutacji nadających oporność wobec flucytozyny szczepom *Candida albicans* oraz funkcje białek kodowanych przez zmutowane geny zostały zestawione w Tabeli 1.

Tabela 1. Sekwencje występujące w genomie *Candida albicans*, kodujące białka oporności na flucytozynę

Nazwa sekwencji	Białko kodowane	Organizm	Funkcja białka	Numer ID genu	Nr akcesyjny NCBI
UTP15 częściowy mRNA	białko przetwarzające rRNA wiążące snoRNA	<i>Candida albicans</i> (szczep: SC5314, kolekcja kultur: ATCC: MYA-2876)	Składnik procesomu małej podjednostki (SSU); Mutacja nadaje oporność na 5-fluorocytozynę (5-FC); fizycznie Współdziała z tagiem TAP Nop1p.	3643906	XM_709360.1
FCA1	deaminaza cytozynowa	<i>Candida albicans</i> (szczep: SC5314, kolekcja kultur: ATCC: MYA-2876)	Enzym odzyskania pirymidyny; funkcjonalny homolog <i>S. cerevisiae</i> Fcy1p; Mutacja tego genu w izolacie klinicznym jest związana z opornością na flucytozynę.	30515327	NC_032094.1
ZCF3	Zcf3p	<i>Candida albicans</i> (szczep: SC5314, kolekcja kultur: ATCC: MYA-2876)	Czynnik transkrypcyjny z domeną typu palca cynkowego Zn (II) 2Cys6; Białko mające zdolność do wiązania DNA; Białko niezbędne do oporności na rapamycynę i flucytozynę;	3645335	XP_713034.1
AQY1	Aqy1p (akwaporyna, kanał wodny)	<i>Candida albicans</i> (szczep: SC5314, kolekcja kultur: ATCC: MYA-2876)	Zapewnia odporność na wstrząsy osmotyczne i tolerancję na zamarzanie; Wycisza działanie flucytozyny.	3642587	XP_715780.1
BMS1	GTPaza	<i>Candida albicans</i> (szczep: SC5314, kolekcja kultur: ATCC: MYA-2876)	Gen indukowany przez Hap43; Mutacja nadaje oporność na 5-fluorocytozynę (5-FC); mutacja wywoływana obecnością flucytozyny.	3639857	XP_718522.2

Źródło: Wykonanie własne na podstawie informacji zdeponowanych w bazie danych NCBI pod podanymi numerami akcesyjnymi oraz ID genu.

8. Podsumowanie

Dermatomykozy u norek stanowią zarówno problem natury ekonomicznej, jak i estetycznej. Skutkiem zakażenia jest zmniejszenie odporności i wzrost podatności na koinfekcje. Dla hodowców największym problemem jest obniżenie jakości futra przyczyniający się do strat finansowych.

W niniejszej pracy podjęto próbę opisanie mechanizmu działania 5-FC, zastosowania jej w przypadku zakażeń grzybiczych. Dokonano zestawienia aktualnych doniesień literaturowych na temat oporności wobec flucytozyny, a także mutacji, które tą oporność nadają w modelach *in vitro*. Rozwój inżynierii genetycznej, proteomiki i epigenetyki daje nadzieje na poznanie genezy, a w konsekwencji przezwyciężenie oporności molekularnej grzybów wobec 5-FC.

Bibliografia:

1. Biliński P., Seferyńska I., Warzocha K. (2008). Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkohematologii. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 4, s. 15–24.
2. Chermette R., Ferreira L., Guillot J. (2008). Dermatophytoses in animals. *Mycopathologia*. XI-XII, 166, s. 385-405. doi: 10.1007/s11046-008-9102-7.
3. Duschinsky R., Gabriel T., Hoffer M., Berger J. i inni. (1996). Nucleosides. XXXIII. N⁴-Acylated 5-Fluorocytosines and a Direct Synthesis of 5-Fluoro-2'-deoxycytidine. *Journal of Medicinal Chemistry*, 9 (4), s. 566-572 DOI: 10.1021/jm00322a028.
4. Edlind T.D., Katiyar S.K. (2010). Mutational analysis of flucytosine resistance in *Candida glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother*. 54 (11), s. 4733-4738.
5. Fisher J.F., Sobel J.D., Kauffman C.A., Newman C.A. (2011). *Candida* urinary tract infections--treatment. *Clin Infect Dis*. V; 52 Suppl 6, s. 457-466.
6. Gnat S., Łagowski D., Nowakiewicz A., Dyląg M. (2020). Nowe syntetyczne i naturalne antymykotyki w kontekście terapii dermatomykoz. *Postępy Mikrobiologii* 59,1, s. 63-74. DOI:10.21307/PM-2020.59.1.006.
7. Janiec W., Krupińska J. (2002). *Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie V unowocześnione, s. 1004-1008.
8. Jung i in. (2012). Antifungal susceptibility to amphotericin B, fluconazole, voriconazole, and flucytosine in *Candida* bloodstream isolates from 15 tertiary hospitals in Korea. *Ann Lab Med.*, 32, s. 426-428.
9. Larsen R.A. (2011) Flucytosine. In: Kauffman C., Pappas P., Sobel J., Dismukes W. (eds) *Essentials of Clinical Mycology*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6640-7_4
10. Lattif A.A., Banerjee U., Prasad R., Biswas A., Wig N., Sharma N. i in. (2004). Susceptibility pattern and molecular type of species-specific *Candida* in oropharyngeal lesions of Indian human immunodeficiency virus-positive patients. *J Clin Microbiol*, 42, s. 1260-2.
11. Loyse A., Dromer F., Day J., Lortholary O., Harrison, T. S. (2013). Flucytosine and cryptococcosis: time to urgently address the worldwide accessibility of a 50-year-old antifungal. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 68 (11), s. 2435–2444. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt221>
12. Łagowski D. i Gnat S. (2020) Terbinafine – a drug effective for treatment of dermatophytosis in dogs and cats. *Życie Weterynaryjne* 95 (10).
13. Overy D.P., Marron-Lopez F., Muckle A., Bourque A., Lund L., MacHattie D., Lopez A. (2015). Dermatophytosis in farmed mink (*Mustela vison*) caused by *Trichophyton equinum*. *Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians*, VII, DOI: 10.1177/1040638715596036
14. Papon N., Sanglard D. (2020). Tracking the origin and evolution of multidrug resistance in *Candida auris*. *Lancet Microbe*, 1: e237.
15. Parker W.B. (2009). Enzymology of Purine and Pyrimidine Antimetabolites Used in the Treatment of Cancer. *Chem. Rev.* 109, s. 2880–2893. doi: 10.1021/cr900028p
16. Spec A, Powderly WG. (2018). Cryptococcal meningitis in AIDS. *Handb Clin Neurol.*, 152, s. 139-150.

17. Sulik-Tyszka B. i Wróblewska M. (2017). Zastosowanie flucytozyny w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych. FORUM ZAKAŻEŃ;8(2), s. 89–92.
18. Shivaswamy U., Sumana M.N. (2020). Antifungal resistance of candida species isolated from HIV patients in a tertiary care hospital, Mysuru, Karnataka. Mycology Round 65 (5), s. 423-425. DOI 10.4103/ijd.IJD_385_19.
19. Vermes A., Guchelaar H.J., Dankert J. (2000). Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 46, s. 171-179.
20. ZhiJun O., YanZheng S., ZhenGuo S., YiPeng J., DeGui L. (2011). A survey of dermatophytes on hair of blue fox and mink. Chinese Journal of Veterinary Medicine 47 (2), s. 6-9.

14. ZABURZENIA BEHAWIORALNE U DROBIU JAKO WSKAŹNIK POZIOMU DOBROSTANU

Katarzyna Rychlica

Studenckie Koło Naukowe Pasjonatów Higieny i Dobrostanu Zwierząt

Opiekun: dr hab. Dorota Witkowska, prof. UWM

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Wydział Bioinżynierii Zwierząt

Katedra Higieny Zwierząt i Środowiska

1. Definicja dobrostanu

Higiena i dobrostan w produkcji zwierzęcej w sposób pośredni lub bezpośredni wpływają na zdrowotność stada, wydajność produkcyjną oraz jakość pozyskiwanych surowców. Zwierzęta stanowią główne źródło produktów żywnościowych niezbędnych w diecie człowieka, ale mogą być również potencjalnymi wektorami zoonoz. Należy zatem pamiętać, że chów i hodowla zwierząt muszą odbywać się w warunkach uwzględniających ich potrzeby behawioralne i fizjologiczne, zapewniających dobry stan zdrowia ptaków oraz odpowiednią jakość pozyskiwanych produktów, wpływając tym samym na bezpieczeństwo żywności pochodzenia zwierzęcego. Zagadnienia związane z prawidłowym użytkowaniem zwierząt stały się przedmiotem wielu interdyscyplinarnych badań, których głównym celem jest optymalizacja warunków utrzymania zwierząt (Kołaczkowski i Dobrzański 2019).

Jednym z problemów napotykanym w dyskusjach na temat dobrostanu zwierząt jest jego dokładne zdefiniowanie. Od dawna sądzono, że pojęcie dobrostanu jest silnie związane z poziomem stresu u zwierząt, a pomiar skali ich niepokoju potencjalnie pozwala na zobrazowanie ich stanu psychicznego. Uznano jednak, że jest to problem bardziej złożony i stopniowo zaczęto formułować nowe tezy na temat definicji dobrostanu (Duncan 2002).

W 1965 roku w odpowiedzi na „Animal Machines” Ruth Harrison, rząd brytyjski powołał Komitet Brambell’a, którego zadaniem było zbadanie problemu dobrostanu zwierząt i sporządzenie sprawozdania. W wyniku przeprowadzonych analiz w Raporcie Brambell’a pierwszy raz zwrócono uwagę na „pięć wolności”, których głównym założeniem miała być poprawa komfortu życia zwierząt. Zdefiniowano także termin dobrostanu jako szerokie pojęcie, które obejmuje zarówno stan fizyczny jak i psychiczny zwierząt, dlatego w celu oceny poziomu dobrostanu należy brać pod uwagę dodatkowo ich odczucia oraz behavior. Uznano również, że zwierzęta posiadają pewne potrzeby biologiczne (w tym potrzeby behawioralne), których niezaspokojenie prowadzi do frustracji i zaburzenia stanu psychicznego. W 1992 roku Farm Animal Welfare Committee (FAWC) dokładnie scharakteryzował i uaktualnił zasadę „pięciu wolności” zwierząt, wpływając tym samym na późniejsze postrzeganie dobrostanu jako istotnego aspektu prowadzenia produkcji zwierzęcej (Rys. 1) (Brambell 1965, Broom 2011).



Rysunek 1. Założenia „pięciu wolności” (według FAWC 1992)

W 2004 roku opracowano projekt badawczy o nazwie Welfare Quality®, którego głównym celem było zaprojektowanie europejskich norm oceny poziomu dobrostanu. Reguły projektu opierały się nie na parametrach technicznych, a na behawiorze zwierząt (Tab. 1) (Manteca i in. 2012).

Tabela 1. Zasady i kryteria protokołu Welfare Quality® (według Manteca i in. 2012)

Zasady oceny	Kryteria oceny
Odpowiednie karmienie	Brak długotrwałego głodu Brak długotrwałego pragnienia
Odpowiednie warunki bytowania	Komfort miejsca wypoczynku Komfort termiczny Swoboda ruchowa
Dobry stan zdrowia	Brak obrażeń Brak chorób Brak bólu wywołanego przez procedury, takie jak obcinanie dziobów
Odpowiednie zachowanie	Wyrażanie odpowiedniego zachowania społecznego charakteryzującego się równowagą pomiędzy aspektami negatywnymi (np. agresja) a pozytywnymi Właściwa ekspresja innych zachowań, np. równowaga między aspektami negatywnymi (stereotypie) i pozytywnymi Dobre relacje człowiek-zwierzę, zwierzęta nie boją się ludzi Pozytywny stan emocjonalny

Z kolei w 2006 roku Dockès i Kling-Eveillard (2006) uznali, że aby prawidłowo postrzegać koncepcję dobrostanu należy:

- dokładnie sformułować wszystkie definicje, które określają podstawowe potrzeby zwierząt oraz ustalić możliwości radzenia sobie zwierząt z czynnikami stresogennymi,
- podjąć próbę legislacji kwestii związanych z dobrostanem zwierząt, uznając, że zwierzęta to istoty czujące i należy im zapewnić warunki zgodne z ich biologicznymi potrzebami,
- zwrócić uwagę na podejście filozoficzne, które uwzględniałoby rolę i status zwierząt w społeczeństwie,
- podkreślić znaczenie relacji człowiek-zwierzę (hodowca-zwierzę) i jej wpływu na zwierzęta podczas procesów ich chowu i hodowli.

Natomiast Carenzi i Verga (2009) wyróżnili trzy główne poglądy, mające na celu poprawne zdefiniowanie dobrostanu i opracowanie prawidłowej metodologii oceny jego poziomu. Pierwsza teza odnosi się do biologicznego funkcjonowania organizmu, czyli: reprodukcji, wzrostu, zdrowotności oraz behawioru. Zachowanie wyraża pierwsza reakcja zwierzęcia na dany bodziec środowiskowy i obrazuje powodzenie radzenia sobie organizmu z czynnikiem stresogennym. W tym przypadku wysoki poziom dobrostanu oznacza brak cierpienia lub silnej reakcji nerwowej na sytuację stresową. Druga teza stwierdza, że dobrostan jest nierozzerwalnie związany z poziomem stresu. Znacznie podkreśla znaczenie aspektów psychologicznych biorąc pod uwagę głównie uczucia i emocje, które są kluczowymi elementami decydującymi o jakości życia zwierząt. Trzecia koncepcja zakłada, że zwierzęta powinny żyć zgodnie ze swoimi pierwotnymi potrzebami i mieć możliwość do wyrażania naturalnego behawioru.

Według Held i Špinka (2011) na dobrostan zwierząt składają się trzy kluczowe elementy, tj.: subiektywne odczucia zwierząt, zdrowie fizyczne i prawidłowe funkcjonowanie biologiczne oraz stopień w jakim zwierzę jest w stanie zachowywać się zgodnie z naturalnym wzorcem behawioralnym. Z kolei Światowa Organizacja Zdrowia Zwierząt (OIE – World Organisation for Animal Health) uznała, że dobrostan zwierząt jest złożonym i wieloaspektowym zagadnieniem o wymiarze naukowym, etycznym, gospodarczym, kulturowym, społecznym, religijnym i politycznym. Oznacza stan fizyczny oraz psychiczny zwierzęcia w odniesieniu do warunków, w jakich żyje i umiera.

Wysoki poziom dobrostanu odnotowuje się, gdy zwierzę jest zdrowe, bezpieczne, prawidłowo odżywione, zdolne do wyrażania naturalnego behawioru (ważnego dla komfortu psychicznego i fizycznego) i nie odczuwa bólu, strachu oraz niepokoju. Chcąc zachować wysoki poziom dobrostanu należy zapewnić zwierzętom schronienie i stymulujące środowisko, odpowiednią opiekę weterynaryjną, a także humanitarne traktowanie oraz uśmiercanie (Rys 2.) (Keeling i in. 2019).



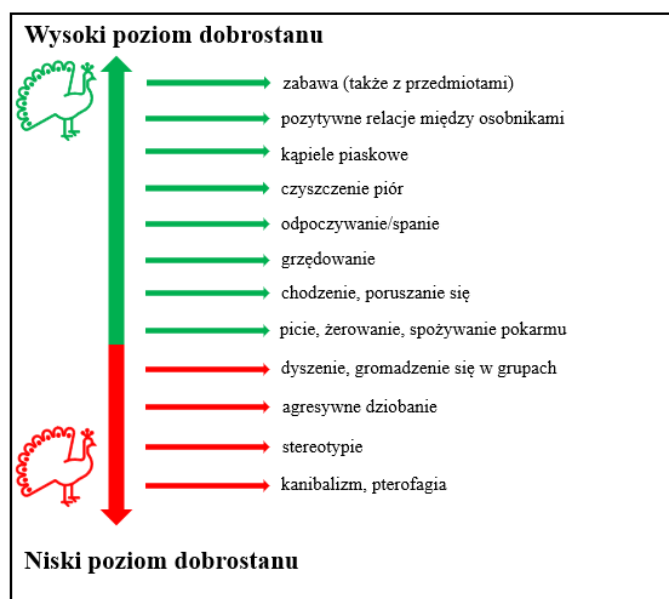
Rysunek 2. Czynniki wpływające na wysoki poziom dobrostanu

W celu oceny poziomu dobrostanu stosuje się wskaźniki, które można podzielić na zdrowotne, behawioralne, produkcyjne oraz fizjologiczne. Pozwalają one na określenie stanu psychicznego i fizycznego zwierząt (Kołaczkiewicz i Dobrzański 2019).

Tabela 2. Wskaźniki dobrostanu zwierząt (według Kołaczkiewicz i Dobrzański 2019)

Wskaźniki dobrostanu	Stan fizyczny i psychiczny zwierząt
Produkcyjne	Wzrost wydajności i zmniejszenie kosztów utrzymania
Zdrowotne	Wygląd, kondycja, zachorowalność i śmiertelność, płodność i plenność
Fizjologiczne	Temperatura ciała, tętno, oddech, ciśnienie krwi, EKG, wskaźniki hematologiczne, biochemiczne i immunologiczne oraz poziom katecholamin i kortykosterydów
Behawioralne	Brak reakcji psychicznych: pterofagia, kanibalizm, stereotypie

Na poziomie globalnym najczęściej stosowanymi systemami utrzymania drobiu są: systemy intensywne (w klatkach lub na ściółce) oraz systemy ekstensywne. Niezależnie od systemów chowu drobiu i rozwiązań technologicznych mogą wystąpić problemy, które wpływają na obniżenie poziomu dobrostanu i produktywności, np. brak możliwości wykazywania naturalnego behawioru, narażenie na choroby, stres socjalny, niekorzystne warunki środowiskowe czy zjawiska patologiczne. Stwierdzono, że podstawą wysokiego poziomu dobrostanu jest prawidłowy stan zdrowia ptaków, natomiast najodpowiedniejszym wskaźnikiem wpływu systemu utrzymania na dobrostan zwierząt jest ocena ich zachowania (Rys. 3). Z kolei wyniki produkcyjne często są nieadekwatne do poziomu dobrostanu ptaków (Sosnowska-Czajka i Skomorucha 2020).



Rysunek 3. Zachowania wykazywane przez drób w zależności od poziomu dobrostanu (według Bessei 2018)

2. Pojęcie i mechanizm stresu

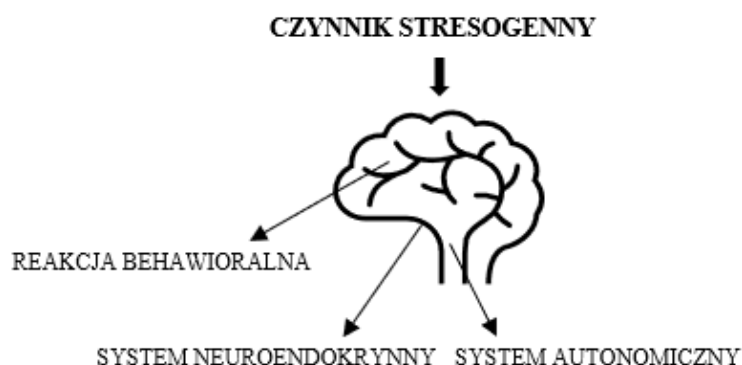
W 1950 roku Seyle uznał, że stres to stan, w jakim znajduje się organizm po zadziałaniu nieswoistego bodźca wywołującego GAS (General Adaptation Syndrom). Przebiega z różną siłą w trzech stadiach: stadium alarmowe, przystosowania oraz wyczerpania.

- Stadium alarmowe: następuje po zadziałaniu nieswoistego bodźca, czyli czynnika, który jest nieznan, nowy i który jest dla ustroju niekorzystny. Epinefryna oraz norepinefryna wywołują wiele zmian (np. szybsze tętno, oddechy), pobudzając tym samym organizm, który przygotowuje się do poradzenia sobie z czynnikiem stresogennym.
- Stadium przystosowania: to stan, w którym niepokój trwa, ale organizm jest zdolny poradzić sobie z długotrwale oddziałującym bodźcem. Ten stan wymaga znacznych nakładów energii, jest więc dla organizmu bardzo niekorzystny i nie powinien trwać długo.
- Stadium wyczerpania: następuje po okresie względnego spokoju (stadium przystosowania) z reguły jako ostatnie stadium stresu. Jest to stan skrajnego wyniszczenia, w którym organizm zwierzęcia wyczerpał już wszystkie sposoby poradzenia sobie z niekorzystnym bodźcem.

Reakcja zwierząt na stres jest procesem złożonym i obejmuje różne, wzajemnie oddziałujące mechanizmy. Na intensywność reakcji oraz sposób zachowania się zwierząt wpływa rodzaj czynnika stresogennego oraz cechy osobnicze. Zwierzęta są zdolne do odczuwania dyskomfortu zarówno fizycznego, jak i psychicznego. Zmiany w wokalizacji, nadmierna aktywność ruchowa oraz stereotypie są najczęstszymi oznakami stresu u zwierząt (Moberg 1987, Humphrey 2006).

U zwierząt stres wywołują najczęściej czynniki psychologiczne, takie jak: strach, transport, nowe i nieznane sytuacje oraz czynniki fizyczne, z reguły głód, pragnienie, zmęczenie, urazy oraz skrajne temperatury (Denaburski i Bąk 2001).

Po zadziałaniu na organizm czynnika stresogennego zwierzę uruchamia trzy główne drogi eliminacji bodźca. Pierwszym sposobem jest reakcja behawioralna, np. ucieczka od czynnika stresogennego, wybranie miejsca bezpieczniejszego, wyszukanie schronienia. Jeśli reakcja behawioralna nie jest możliwa dochodzi do uruchomienia kolejnych dwóch dróg w celu wyeliminowania stresora. Organizm wówczas pobudza system autonomiczny bądź neuroendokrynnny, które wywołują zmiany funkcji fizjologicznych, umożliwiające zwierzęciu poradzenie sobie z czynnikiem stresogennym (Rys. 4) (Moberg 1987).

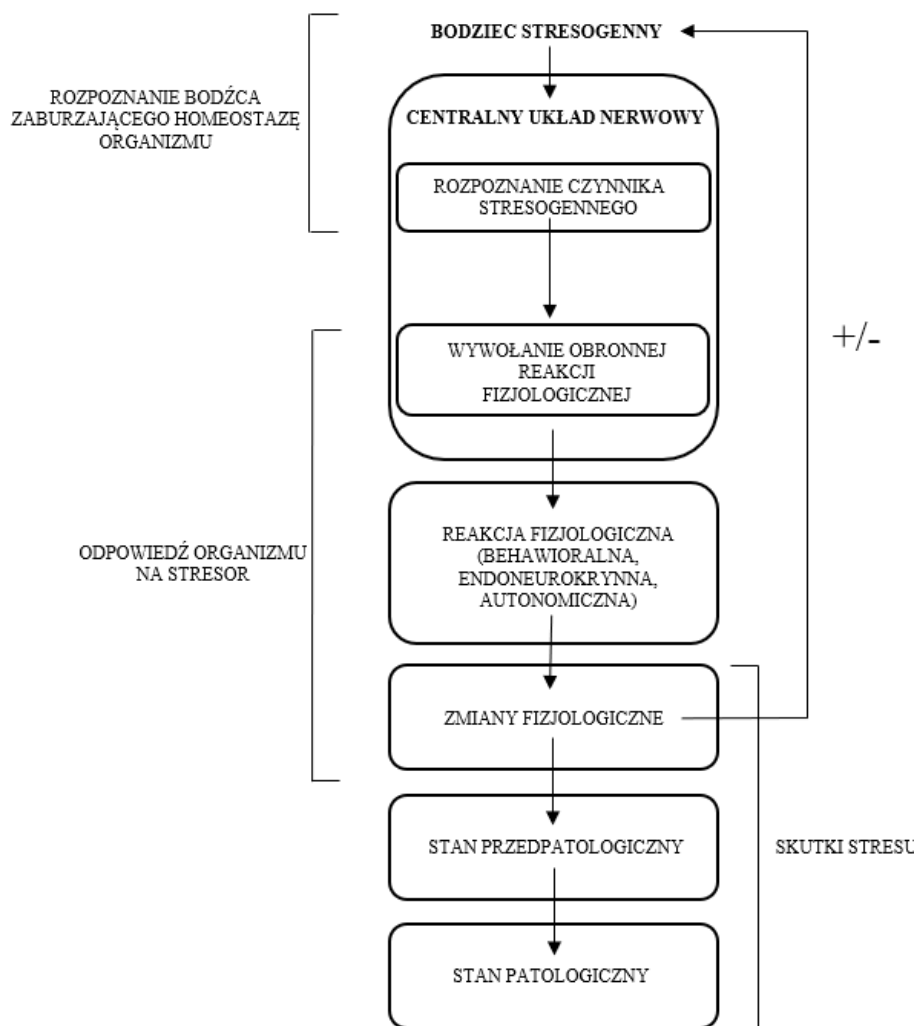


Rysunek 4. Typy reakcji umożliwiające zwierzęciu poradzenie sobie z czynnikiem stresogennym (według Moberg 1987)

Przyspieszenie akcji serca jest najczęściej konsekwencją pobudzenia systemu autonomicznego organizmu, natomiast wzrost poziomu kortykosteroidów jest efektem działania systemu neuroendokrynnego. Uznaje się, że nadmierne wydzielanie kortykosteroidów jest miarodajnym wskaźnikiem wysokiego poziomu stresu zwierząt (Moberg 1987).

Reagowanie na sytuację stresową składa się głównie z trzech etapów: rozpoznania czynnika stresogennego zaburzającego homeostazę organizmu, reakcji na dany stresor oraz konsekwencji stresu. To właśnie skutki stresu wpływają na poziom dobrostanu zwierząt. Bodziec środowiskowy zaburzający homeostazę organizmu pobudza układ nerwowy, a niezależnie od sposobu walki zwierzęcia z czynnikiem stresogennym dochodzi do zmian fizjologicznych w jego organizmie, które mogą pozytywnie bądź negatywnie wpłynąć na radzenie sobie z niepokojem. W celu poradzenia sobie z sytuacją stresową zostają wykorzystane zasoby organizmu kosztem rezerw, które w stanie przed-stresowym były przeznaczone na inne czynności biologiczne (np. na wzrost). Mogą również zostać uruchomione nowe ścieżki fizjologiczne, takie jak glukoneogeneza. Długotrwały proces glukoneogenezy prowadzi do pogorszenia kondycji zwierzęcia, a w konsekwencji do stanu przedpatologicznego, który ostatecznie skutkuje stadium patologicznym. Zwierzę będące w stanie przedpatologicznym charakteryzuje się nadmierną agresją, immunosupresją oraz zaburzeniami rozrodu, natomiast stadium patologiczne cechuje się zaburzeniami patologicznymi (pterofagia, kanibalizm), agresją, znaczną podatnością na choroby oraz zahamowaną reprodukcją. Na niski poziom dobrostanu wskazuje rozpoznanie stanów

patologicznych u zwierząt, jednak stany przedpatologiczne demonstrują nieprawidłowości w prowadzonej produkcji (Rys. 5) (Moberg 1987).



Rysunek 5. Etapy reakcji organizmu na sytuację stresową (według Moberg 1987)

3. Zaburzenia behawioralne u drobiu

Zaburzenia behawioralne występujące u drobiu są najważniejszym wskaźnikiem określającym poziom dobrostanu. Dochodzi do nich najczęściej wskutek uniemożliwienia ptakom przejawiania ich naturalnych zachowań charakterystycznych dla danego gatunku. Do anomalii behawioralnych dochodzi przeważnie z powodu nadmiernego zagęszczenia, dlatego znacznie częściej odnotowuje się je w intensywnych systemach utrzymania (Urban-Chmiel 2014).

Rodzaje anomalii behawioralnych u drobiu

1. Pterofagia

Pterofagia jest częstym problemem występującym w stadach kur nieśnych, powodującym straty ekonomiczne i wzrost wskaźnika śmiertelności. Ze względu na słabszą kondycję spowodowaną bólem i ranami ptaki mają wyższe zapotrzebowanie na energię, a co za tym idzie spożywają więcej pokarmu, prowadząc do strat finansowych. Wydziobywanie piór powoduje u ptaków również stres, który może wpływać na zmniejszenie produkcji jaj

i obniżenie poziomu dobrostanu (Zepp i in. 2018). Utrata upierzenia może stanowić potencjalny problem z utrzymaniem ciepłoty ciała, dochodzi bowiem do zaburzeń termoregulacji (Cronin i Glatz 2020). Do pterofagii dochodzi w wyniku działania wielu czynników, takich jak: nadmierne zagęszczenie, zbyt mała liczba bodźców zewnętrznych (nieatrakcyjne, ubogie środowisko) oraz zaburzenia hormonalne. Wydziobywanie piór może mieć także podłoże genetyczne. Udowodniono również, że na częstość i nasilenie zjawiska pterofagii znacznie wpływa barwa oraz natężenie światła. Stwierdzono, że wysokie natężenie światła jest istotnym czynnikiem inicjującym wydziobywanie piór przez ptaki (Shi i in. 2019). Wskazano również silną korelację wystąpienia pterofagii u ptaków z nadmierną lękliwością oraz wysoką podatnością na stres, a także z zaburzonym działaniem układu serotonergicznego, dopaminergicznego oraz immunologicznego (Van der Eijk 2019). Stwierdzono, że u ptaków występują dwa zachowania społeczne związane ze zjawiskiem pterofagii, tj.: osobnik dziobiący, agresywny w stosunku do innych członków stada oraz osobnik-ofiara, czyli ptak z nadmierną lękliwością, który jest dziobany przez inne osobniki (Ellen i in. 2019). Zjawisko pterofagii jest w zasadzie nieprzewidywalne, ponieważ ptaki poprzez obserwację i naśladownictwo uczą się od siebie wydziobywania piór (Cronin i Glatz 2020).

Wyróżnia się głównie dwa rodzaje pterofagii: łagodną, polegającą na wydziobywaniu tylko końcówek piór oraz niszczeniu ich struktury, a także ostrą odznaczającą się wydziobywaniem całych piór i ich zjadaniem. Przyczynia się to najczęściej do uszkodzenia okrywy piór, powstawania ran oraz krwawienia, może także prowadzić do kanibalizmu (Skomorucha i Sosnowka-Czajka 2018). Gdy dochodzi do zjawiska ostrej pterofagii, jako pierwsze zauważalne ubytki piór stwierdza się wokół nasady ogona, w pobliżu gruczołu kuprowego (Cronin i Glatz 2020).

Z kolei Savory (1995) sklasyfikował pięć typów dziobania pojawiających się w stadach drobiu:

- agresywne dziobanie
- wydziobywanie nieprowadzące do utraty piór/ łagodna pterofagia
- wydziobywanie całych piór/ ostra pterofagia
- wydziobywanie tkanek (na obszarach pozbawionych piór)/ kanibalizm
- wydziobywanie steku

Agresywne dziobanie i łagodna pterofagia nieprowadząca do utraty piór są klasyfikowane jako normalne formy zachowań społecznych ptaków, natomiast ostra pterofagia, kanibalizm oraz wydziobywanie obszaru kloaki świadczą o znacznych zaburzeniach behawioralnych i prowadzą do obniżenia poziomu dobrostanu (Savory 1995).

Agresywne dziobanie obejmuje osobniki dominujące, które chcą utrzymać lub wywalczyć swoją pozycję w stadzie i jest uznawane za formę zachowania społecznego. Dziobanie najczęściej skierowane jest na głowę ofiary (Rys. 6), a rany i obrażenia na grzebieniu mogą powodować poważne infekcje. Stwierdzono jednak, że agresywne dziobanie zwykle nie prowadzi do ostrej formy pterofagii i kanibalizmu. Uznano także, że po ustabilizowaniu hierarchii w stadzie, dominujące osobniki przestają dziobać osobniki uległe, a do utrzymania pozycji stosują raczej „groźby” (Cronin i Glatz 2020).

W przypadku łagodnej pterofagii, ptaki najczęściej wydziobują resztki paszy, kurz, ściółkę oraz inne zabrudzenia znajdujące się głównie na czubkach piór, powodując tylko niewielkie uszkodzenie struktury. Do łagodnej odmiany pterofagii dochodzi przeważnie u osobników młodych, w okresie wzrostu i może ona rozpocząć się już w pierwszym dniu po wykluciu (Iqbal i in. 2020). Łagodna pterofagia charakteryzuje się delikatnym wydziobywaniem piór z ogona, skrzydeł, grzbietu i szyi (Rys. 6). Zauważono, że często dochodzi do niej podczas zażywania przez ptaki kąpieli piaskowych. Łagodna pterofagia może przekształcić się w stereotypię, charakteryzuje się wówczas wydziobywaniem przez ptaka drugiemu osobnikowi piór z dużą częstotliwością i stale w tym samym miejscu, co może skutkować nieznacznymi uszkodzeniami struktury (Nikolov i Kanakov 2020). Ta forma wydziobywania jest zwykle ignorowana przez ptaki, które nie postrzegają jej jako potencjalne zagrożenie. Łagodna pterofagia z reguły nie prowadzi do formy ostrej, jednak kilku autorów uznało, że w pewnych warunkach i przy nasilonym wydziobywaniu należy ją uznać za zaburzenie etologiczne prowadzące do ostrej pterofagii (Cronin i Glatz 2020).

Ostra pterofagia charakteryzuje się ciągnięciem przez ptaki za pióra, które mogą się ułamać lub zostać w całości usunięte ze skóry a następnie spożyte. Taka forma pterofagii prowadzi do ran, krwawienia, infekcji, kanibalizmu, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Stwierdzono, że bardzo prawdopodobne jest, że ptaki wydziobując pióra oceniają je pod względem pewnych kryteriów, takich jak: kształt, zapach, barwa. Ponadto udowodniono w teście preferencji, że kury wolą spożywać pióra zakrwawione, a nie czyste (pozbawione plam krwi). Ostra pterofagia charakteryzuje się energicznym dziobaniem, podczas którego ptak chwytą za pióro i trzyma do momentu jego uszkodzenia lub wyrwania. Po spożyciu przez ptaka pióra dochodzi do oceny jego wartości odżywczej, w przypadku pozytywnej oceny zjawisko pterofagii może potencjalnie się nasilić. Miejsce wydziobywania piór zależy w dużej mierze od pozycji w jakich znajdują się ofiara i agresywny osobnik. Gdy ptaki leżą na ziemi najczęściej dochodzi do wydziobywania piór z brzucha, natomiast na grzędach najczęściej odnotowuje się wydziobywanie szyi oraz ogona (Rys. 6). Ptaki przyciąga warstwa lipidowa znajdująca się na powierzchni piór wokół gruczołu kuprowego. W okolicy steku dochodzi do najpoważniejszych obrażeń, które często skutkują śmiercią ofiary, a u osobnika agresywnego prowadzą lub nasilają zjawisko kanibalizmu. Najczęstszymi reakcjami behawioralnymi ofiar ostrej pterofagii jest wycofanie się i próba ucieczki lub wejście w konflikt z atakującym ptakiem. Jeśli epizod ostrego wydziobywania piór trwa zbyt długo, ofiara poddaje się i popada w bezruch. Konsekwencjami ostrej pterofagii są: uszkodzenia skóry, utrata upierzenia, zwiększone ryzyko infekcji, zmniejszona wydajność produkcyjna, wyższy wskaźnik śmiertelności oraz kanibalizm. Do zjawiska ostrej pterofagii dochodzi z reguły w okresie dojrzewania płciowego oraz wraz z rozpoczęciem okresu nieśności. Przez cały okres składania jaj odnotowuje się zwiększoną intensywność wydziobywania piór przez ptaki (McAdie i Keeling 2000, Cronin i Glatz 2020, Nikolov i Kanakov 2020).

2. Kanibalizm

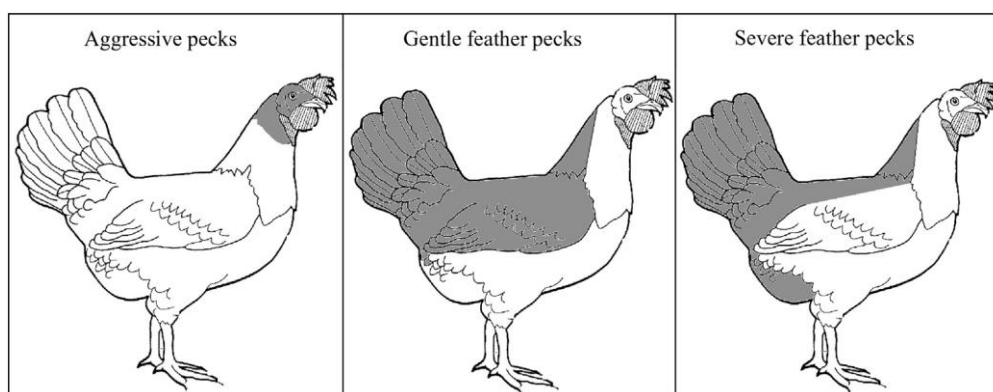
Zjawisko kanibalizmu wśród ptaków uznawane jest za poważny problem związany z obniżeniem poziomu dobrostanu, a także prowadzący do znacznych strat finansowych. Kanibalizm odnotowywany jest na całym świecie, u drobiu każdego gatunku, rasy oraz płci. Jest jedną z głównych przyczyn śmiertelności wśród kur niosek (Sethy i in. 2018). Ptaki

dokonują kanibalizmu najczęściej w wyniku zbyt dużej obsady zwierząt lub długotrwałego działania czynnika stresogennego (Daigle 2017).

Intensywne wydziobywanie piór ofiary prowadzi do pojawienia się obnażonych obszarów skóry, co z kolei kieruje uwagę agresora na odsłoniętą tkankę. Ptak wbija wówczas dziób w skórę i wrywa jej fragmenty, powodując poważne rany, prowadzące do infekcji i śmierci. Uszkodzenie skóry i tkanek, które się pod nią znajdują może także prowadzić do silnego krwotoku u ofiary, czego skutkiem również jest zgon. Pozostałe osobniki bardzo szybko angażują się w atak i poprzez naśladownictwo atakują ofiarę dziobiąc fragmenty ciała pozbawione piór, wrywając skórę i tkanki, powodując u ofiary poważne obrażenia (Nikolov i Kanakov 2020).

Wydziobywanie steku jest specyficzną i najpoważniejszą formą kanibalizmu, charakteryzującą się wydziobywaniem przez ptaki skóry i leżących pod nią tkanek kloaki oraz części jamy brzusznej. Z powodu obrażeń często dochodzi do wypadania narządów wewnętrznych i zgonu ofiary, w skrajnych przypadkach trzewia i tkanki zostają spożyte przez atakujące osobniki. Do wydziobywania steku dochodzi najczęściej wkrótce po rozpoczęciu okresu nieśności. Gdy ptaki poznają smak krwi ich nawyki kanibalistyczne mogą się nasilać. Wydziobywanie steku zaczyna się zazwyczaj od wrywania małych, puszystych piór znajdujących się pod kloaką, przy podstawie ogona. Następnie zaobserwować można zmiany na błonie śluzowej, a w dalszej kolejności na tkankach znajdujących się poniżej. W ostatnim etapie dochodzi do otwarcia jamy brzusznej ptaka i wydziobywania narządów wewnętrznych ofiary. Pod koniec okresu nieśności może dojść do wypadania steku i części dystalnej jajowodu, a uszkodzona i spuchnięta błona śluzowa jest podatna na wydziobywanie przez inne ptaki (Cronin i Glatz 2020, Nikolov i Kanakov 2020).

Inną formą kanibalizmu jest dziobanie i ciągnięcie za palce/pazury. Do tego rodzaju zaburzeń dochodzi najczęściej u jednodniowych piskląt. Mogą być spowodowane głodem i przegrzaniem oraz sprowokowane widocznymi naczyniami krwionośnymi odnóży młodych ptaków. Ta forma kanibalizmu również przyczynia się do wzrostu śmiertelności stada, a także do obniżenia wydajności wzrostu piskląt (Rodenburg 2013).



Rysunek 6. Obszary ciała (zaczienione na szaro), w których najczęściej odnotowuje się agresywne dziobanie, łagodną pterofagię oraz ostrą pterofagię (źródło: Daigle 2017)

3. Stereotypie

Pod wpływem negatywnych bodźców zewnętrznych następują zmiany procesów psychicznych, które mogą uzewnętrzniać się w różnego rodzaju zachowaniu zwierząt.

Zmiany te mogą przybierać formy patologiczne oraz odbiegać od wzorców behawioralnych właściwych dla danego gatunku. Jedną z głównych anomalii behawioralnych powstającą w wyniku zakłócenia prawidłowych procesów psychicznych zwierząt są stereotypie. Zachowania patologiczne mogą rozwijać się i nasilać w wyniku nadmiernego pobudzenia układu nerwowego, spowodowanego mnogością bodźców lub w wyniku niedostatecznej stymulacji środowiskowej, powodującej nudę oraz frustrację. Do zaburzeń zachowania dochodzi z reguły w intensywnych systemach utrzymania, w których ogranicza się zwierzętom wyrażanie ich naturalnego behawioru, co w rezultacie prowadzi do zahamowania ekspresji genetycznie kodowanych, pierwotnych popędów i instynktów. Stereotypie redukują pobudzenie emocjonalne i nie dopuszczają do uruchomienia regulacji endokrynnej, w celu obniżenia fizjologicznego kosztu adaptacyjnego zwierzęcia do niekorzystnych warunków środowiskowych, a także zapobiegają zapadaniu na schorzenia o podłożu psychosomatycznym (Kowalski 2005).

Stereotypie to powtarzalne, niezmiennie i pozbawione konkretnej funkcji czynności, które mogą wskazywać na obniżony poziom dobrostanu zwierząt. Niektórzy autorzy twierdzą, że osobniki wykazujące zachowania patologiczne nie powinny przekraczać 5% lub 10% całego stada. Do stereotypii dochodzi głównie w wyniku niemożności zaspokojenia naturalnego behawioru w chowie intensywnym. Naturalnymi formami zachowań wśród drobiu grzebiącego są m. in.: grzebanie, dziobanie, grzędowanie, kąpiele piaskowe i słoneczne, stroszenie piór oraz rozpościeranie skrzydeł. Brak możliwości ekspresji tych zachowań skutkuje u ptaków frustracją, nudą i cierpieniem psychicznym. Stereotypie u drobiu manifestują się najczęściej: nadmierną aktywnością, chodzeniem w kółko, wzmożoną wokalizacją, a w przypadku chowu w ciasnych klatkach ptaki z reguły potrząsają głowami, próbują stroszyć pióra i poruszać ogonem. Zaobserwować także można ruchy jałowe mające imitować kąpiele piaskowe oraz „pseudogniazdowanie” (Masom i Latham 2004, Duszyńska-Stolarska 2013).

Zapobieganie występowaniu zaburzeń behawioralnych u drobiu

Według Bestman i Wagenaar (2014) dostęp ptaków do wybiegów przynosi korzyści, ponieważ wieloelementowe i atrakcyjne środowisko zmniejsza występowanie pterofagii. Potwierdzono, że wzbogacenie otoczenia o materiały zachęcające do żerowania korzystnie wpływa na ograniczenie wydziobywania piór. Wykazano, że dostęp do ściółki we wczesnym etapie życia ptaków zmniejsza występowanie ostrej pterofagii w późniejszym wieku. Zwraca się także uwagę na fakt wpływu niedoboru w diecie ptaków białka surowego, aminokwasów lub minerałów na wywoływanie wydziobywania piór. Z reguły jednak uzupełnienie brakujących składników pokarmowych skutecznie hamuje wzajemne dziobanie, ale uszkodzone już struktury piór mogą stanowić zachętę do ponownego dziobania. Odnotowano, że zbyt niski poziom błonnika wiąże się z ostrą pterofagią, ponieważ zjedzone pióra zwiększają uczucie sytości ptaków oraz działają na jelito w podobny sposób jak błonnik. Istotny wpływ na rozwój pterofagii mają również: struktura podawanej paszy, nagłe zmiany diety w trakcie odchowu i rodzaj podajników paszowych. Włączenie do diety ptaków probiotyków ma korzystny wpływ na zmniejszenie występowania zaburzeń behawioralnych poprzez modyfikacje układu serotonergicznego, a co ważne bez negatywnego skutku na wyniki produkcyjne. Po rozpoczęciu nieśności przez kury należy zwrócić szczególną uwagę

na ptaki, ponieważ udowodniono, że wydziobywanie piór nasila się wraz ze wzrostem poziomu hormonów płciowych (progesteron i estrogen). Należy zapobiegać zakażeniom ptaków pałeczkami *E. coli* i nie dopuszczać do wystąpienia przewlekłego zapalenia jelit, ponieważ zaobserwowano związek między ostrą formą pterofagii a zakażeniem tymi bakteriami i zapaleniem jelit (Rodenburg i in. 2013, Bestman i Wagenaar 2014, Skomorucha i Sosnowka-Czajka 2018).

Kolejnym bodźcem predysponującym do powstania kanibalizmu u drobiu jest wysokoenergetyczna pasza o niskiej zawartości włókna surowego podawana w postaci granulatu i przy ograniczonym dostępie do wody. Nieodpowiednio zbilansowana dawka pokarmowa z niedoborem białka, włókna surowego, brak równowagi aminokwasowej (niedobór lizyny, metioniny, treoniny), a także niedostateczna ilość witaminy A oraz sodu i fosforu, przy jednoczesnym nadmiarze węglowodanów, zwiększa agresję i aktywność ptaków, przyczyniając się tym samym do wystąpienia kanibalizmu w stadzie. Krótki okres pobierania paszy w formie granulatu skutkuje wydłużeniem czasu związanego z brakiem aktywności drobiu i przyczynia do wystąpienia zachowań agresywnych względem siebie. Dlatego należy stosować paszę wieloskładnikową o zróżnicowanej strukturze, aby znacznie wydłużyć czas jej pobierania, a tym samym zniwelować ryzyko nudy i frustracji zwierząt, które mogą przejawiać się zachowaniami o znamionach kanibalizmu. Dostęp ptaków do bogatej i urozmaiconej paszy wpływa na podniesienie poziomu dobrostanu oraz istotnie ogranicza śmiertelność ptaków w efekcie kanibalizmu (Urban-Chmiel 2014).

Uznano, że neuropeptydy (dopamina i endogenne opioidy) odgrywają znaczną rolę w występowaniu pterofagii i stereotypii. Kurczęta, którym podano małą dawkę haloperidolu (antagonista dopaminy) wykazywały mniej anomalii behawioralnych w stosunku do kurcząt, którym podano roztwór soli fizjologicznej (grupa kontrolna) (Dixona 2008).

Przycinanie dziobów jest uznawane za jeden ze sposobów walki z kanibalizmem i pterofagią wśród ptaków. Jest to jednak metoda drastyczna, powodująca ból i stres, mogąca upośledzić wzrost piskląt oraz negatywnie wpływać na pobieranie pokarmu i wody przez drób. Ponadto w miejscu przycięcia mogą tworzyć się nerwiaki i obrzęki. Dochodzi także do uniemożliwienia oczyszczania piór i grzebienia (eksploracja) przez ptaki. Przycinanie dziobów nie powstrzymuje bezpośrednio kanibalizmu i pterofagii, jednak wpływa na zmniejszenie obrażeń spowodowanych dziobaniem (Dixona 2008, Li i in. 2020).

Podsumowując, wielu autorów sugeruje następujące metody zapobiegania anomaliiom behawioralnym u drobiu:

- selekcja genetyczna w kierunku ograniczenia osobników agresywnych, wykazujących zachowania o znamionach pterofagii i kanibalizmu,
- zapewnienie ptakom odpowiedniej powierzchni, wentylacji, właściwej temperatury i natężenia i barwy światła oraz właściwego podłoża/ściółki,
- dogłębne i obserwacja stada co najmniej 2 razy dziennie, w celu wyłapania ptaków dziobiących, rannych oraz padłych,
- izolowanie osobników dziobiących, rannych oraz chorych,
- kontrolowanie inwazji pasożytów i eliminowanie pasożytów wewnętrznych i zewnętrznych,

- dobre zbilansowanie diety ptaków, odpowiednie do wieku i etapu produkcji oraz zapewnienie paszy o odpowiedniej strukturze,
- wzbogacenie środowiska, w którym przebywają ptaki, tak aby nie dopuścić do wystąpienia nudy i frustracji,
- zapewnienie możliwości żerowania (np. w słomie), grzędowania oraz zażywania kąpieli paskowych (Urban-Chmiel 2014).

–

4. Podsumowanie

Zaburzenia behawioralne drobiu są ważnym wskaźnikiem dobrostanu. Wskazują na nieprawidłowości w zarządzaniu stadem oraz na zły stan psychiczny ptaków. Anomalie w zachowaniu zwierząt są adekwatną oznaką frustracji jaką odczuwają ptaki. Ważny jest fakt wpływu patoetologii na zwiększenie wskaźnika śmiertelności stada oraz zmniejszenie wydajności produkcyjnej.

Zwierzęta muszą mieć możliwość wyrażania naturalnego zachowania, zgodnego z ich wzorcem behawioralnym. Niemożność ekspresji pierwotnych zachowań skutkuje nudą i frustracją, które zwierzęta kierują na siebie lub inne osobniki, w wyniku czego dochodzi do okaleczeń, ran i śmierci ptaków.

Aby zapobiegać występowaniu stereotypii, pterofagii oraz kanibalizmu, ptaki powinny mieć możliwość grzędowania, żerowania, grzebania, stroszenia i oczyszczania piór. Ekspresja tych zachowań w stadzie świadczy o wysokim wskaźniku dobrostanu.

Bibliografia:

1. Bestman M., Wagenaar J.P. (2014). Health and welfare in Dutch organic laying hens. *Animals*, 4: 374-390.
2. Bessei W. (2008). Impact of animal welfare on worldwide poultry production. *World's Poultry Science Journal*, 74(02): 211-224.
3. Brambell F.R. (1965). Report of the technical committee to enquire into the welfare of animals kept under intensive livestock husbandry systems. Her Majesty's Stationery Office, London, UK.
4. Broom D.M. (2011). A history of animal welfare science. *Acta Biotheoretica*, 59: 121-137.
5. Carenzi C., Verga M. (2009). Animal welfare: review of the scientific concept and definition. *Italian Journal of Animal Science*, 8(1): 21-30.
6. Cronin G.M., Glatz P.C. (2020). Causes of feather pecking and subsequent welfare issues for the laying hen: a review. *Animal Production Science*, DOI: 10.1071/an19628.
7. Daigle C.L. (2017). Controlling feather pecking and cannibalism in egg laying flocks. *Egg Innovations and Strategies for Improvements*, 111-121.
8. Denaburski J., Bąk T. (2001). Człowiek jako najważniejszy element w zapewnieniu dobrostanu zwierzętom gospodarskim. *Humanistyka i Przyrodoznawstwo*, 7: 149-158.
9. Dixona L.M. (2008). Feather pecking behaviour and associated welfare issues in laying hens. *Avian Biology Research*, 1(2): 73-87.
10. Dockès A.C., Kling-Eveillard F. (2006). Farmer's and advisers' representations of animals and animal welfare. *Livestock Science*, 103: 243-249.

11. Duncan I.J.H. (2002). Poultry welfare: science or subjectivity? *British Poultry Science*, 43: 643-652.
12. Duszyńska-Stolarska O. (2013). Przyczyny anomalii behawioralnych u drobiu. *Hodowca Drobiu*, 9/2013.
13. Ellen E.D., Van der Sluis M., Siegford J., Guzhva O., Toscano M.J., Bennewitz J., Van der Zande L.E., Van der Eijk J.A.J., De Haas E.N., Norton T., Piette D., Tetens J., De Klerk B., Visser B., Rodenburg T. (2019). Review of sensor technologies in animal breeding: phenotyping behaviors of laying hens to select against feather pecking. *Animals*, 9(3): 108.
14. Farm Animal Welfare Council (FAWC) (1992), press statement.
15. Held S.D.E., Špinka M. (2011). Animal play and animal welfare. *Animal Behaviour*, 81(5): 891-899.
16. Hu J., Chen H., Cheng H.W. (2018). Effect of direct-fed microbials, *Bacillus subtilis*, on production performance, serotonin concentrations and behavioral parameters in a selected dominant strain of White Leghorn hens. *International Journal of Poultry Science*, 17(3): 106-115.
17. Humphrey T. (2006). Are happy chickens safer chickens? Poultry welfare and disease susceptibility. *British Poultry Science*, 47(4): 379-391.
18. Iqbal Z., Drake K., Swick R.A., Taylor P.S., Perez-Maldonado R.A., Ruhnke I. (2020). Effect of pecking Stones and age on feather cover, hen mortality, and performance in free-range laying hens. *Poultry Science*, DOI: 10.1016/j.psj.2019.11.068
19. Keeling L., Tunón H., Olmos Antillón G., Berg C., Jones M., Stuardo L., Blokhuis H. (2019). Animal welfare and the United Nations sustainable development goals. *Frontiers in Veterinary Science*, 6: 1-12.
20. Kołacz R., Dobrzański Z. (2019). Higiena i dobrostan zwierząt gospodarskich. Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu.
21. Kowalski A. (2005). Stereotypie jako wskaźnik dobrostanu zwierząt. *Medycyna Weterynaryjna*, 61(12): 1335-1339.
22. Li J., Chen H., Dai C., Sa R., Wang Z., Wang J., Su H., He X., Guo X., Jiang R. (2020). Effects of beak trimming on the performance, beak length, behavior, and carcass traits of a local broiler breed reared in battery cages. *Animal Science Journal* 91(1), DOI: 10.1111/asj.13405.
23. Manteca X., Mainau E., Temple D. (2012) What is animal welfare? Farm Animal Welfare Education Centre.
24. Masom G.J., Latham N.R. (2004). Can't stop, won't stop: is stereotypy a reliable animal welfare indicator? *Animal Welfare*, 13: 57-69.
25. McAdie T.M., Keeling L.J. (2000) Effect of manipulating feathers of laying hens on the incidence of feather pecking and cannibalism. *Applied Animal Behaviour Science* 68: 215-229.
26. Moberg G.P. (1987). A model for assessing the impact of behavioral stress on domestic animals. *Journal of Animal Science*, 65(5): 1228-1235.
27. Nikolov S., Kanakov D. (2020). Types and clinical presentation of damaging behaviour-feather pecking and cannibalism in birds. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, DOI: 10.15547/bjvm.2020-0027

28. Rodenburg T.B., van Krimpen M.M., de Jong I.C., de Haas E.N., Kops M.S., Riedstra B.J., Nordquist R.E., Wagenaar J.P., Bestman M., Nicol C.J. (2013). The prevention and control of feather pecking in laying hens: identifying the underlying principles. *Worlds Poultry Science Journal*, 69: 361-373..
29. Savory C.J. (1995). Feather pecking and cannibalism. *World's Poultry Science Journal*, 51: 215-219.
30. Seyle H. (1962). Stres życia. PZWL, Warszawa.
31. Sethy K., Dash R., Vaidantika V., Priyadarshinee P., Dhaigude V., Dwibedy P., Adhikary P.D. (2018). Cannibalism: a threat to poultry industry. *Indian Farmer*, 5(04): 370-375.
32. Shi H., Baoming L., Tong Q., Zheng W., Zeng D., Feng G. (2019). Effects of LED light color and intensity on feather pecking and fear responses of layer breeders in natural mating colony cages. *Animals*, 9(10): 814.
33. Skomorucha I., Sosnowka-Czajka W. (2018). Czynniki wpływające na rozwój pterofagii w stadach kur nieśnych. *Roczniki Naukowe Zootechniki*, 45(2): 143-150.
34. Sosnowka-Czajka E., Skomorucha I., Systemy utrzymania a produktywność i dobrostan drobiu, Chów i hodowla zwierząt gospodarskich na przestrzeni 70 lat – problemy i wyzwania, Zakład Hodowli Drobiu Zakład Hodowli Drobego Inwentarza Instytutu Zootechniki PIB – Monografia, 2020, 38-58.
35. Urban-Chmiel R. (2014). Pterofagia oraz kanibalizm jako następstwa obniżonego poziomu dobrostanu u drobiu. *Życie Weterynaryjne*, 89(9): 756-759.
36. Van der Eijk J.A.J., de Vries H., Kjaer J.B., Naguib M., Kemp B., Smidt H., Lammers A. (2019). Differences in gut microbiota composition of laying hen lines divergently selected on feather pecking. *Poultry Science*, DOI: 10.3382/ps/pez336
37. World Organisation for Animal Health – OIE – *Animal Welfare*, <https://www.oie.int/en/what-we-do/animal-health-and-welfare/animal-welfare/>, (dostęp: 15.07.2021 r.).
38. Zepp M., Louton H., Erhard M., Schmidt P., Helmer F., Schwarzer A. (2018). The influence of stocking density and enrichment on the occurrence of feather pecking and aggressive pecking behaviour in laying hens chicks. *Journal of Veterinary Behaviour*, 24: 9-18.

II NAUKI MEDYCZNE

1. WPŁYW DIETY KETOGENICZNEJ NA PRZEBIEG CUKRZYCY TYPU 2

Arkadiusz Mercik¹, Paweł Urban¹, Aleksandra Kurczyk¹, Dominika Rudawska¹, Krzysztof Szczupiel¹, Katarzyna Szczepankiewicz¹, Olga Małochleb²

Uniwersytet Rzeszowski

1. Kolegium Medyczne, Instytut Nauk Medycznych, Studenckie Koło Naukowe Diabetologii

2. Kolegium Nauk Przyrodniczych, Instytut Nauk Rolniczych, Ochrony i Kształtowania Środowiska

Aleja Rejtana 16c

35-959 Rzeszów

E-mail: arek.mercik@gmail.com

1. Wstęp

Według raportów Światowej Organizacji Zdrowia około 170 milionów ludzi na całym świecie choruje na cukrzycę i szacuje się, że do 2030 roku liczba ta osiągnie 366 milionów. [Wild i in., 2004] Jednymi z głównych czynników ryzyka prowadzących do rozwoju insulinooporności i cukrzycy typu drugiego są nadwaga i otyłość. W związku z tym w praktyce klinicznej zalecana jest terapia żywieniowa, mająca na celu zapewnienie utraty nadmiernej masy ciała i przywrócenie prawidłowej reakcji na produkowaną przez organizm insulinę. Jednym z modeli żywieniowych wykorzystywanych w tym celu jest ciesząca się w ostatnich latach popularnością dieta ketogeniczna. Historia stosowania diety ketogenicznej sięga do lat dwudziestych ubiegłego wieku, kiedy zaobserwowano, że dieta złożona głównie z tłuszczu może naśladować antyepileptyczne działanie postu. Te korzystne efekty przypisywano wytwarzaniu w wątrobie ciał ketonowych. Pomimo wczesnych sukcesów stosowania diety ketogenicznej w terapii epilepsji, pojawienie się leków przeciwpadaczkowych w latach 40. zepchnęło ją na dalszy plan. Jej kliniczne zastosowanie zyskało większą uwagę dopiero w latach 90. XX wieku i jest obecnie uznana terapią trudnych do leczenia padaczek, a jej szersze użycie wykazało dużą skuteczność w leczeniu różnych zaburzeń neurologicznych i metabolicznych. Dieta ketogeniczna jest opisywana jako dieta wysokotłuszczowa, z odpowiednią dla należyj masy ciała podażą białka i bardzo ograniczoną zawartością węglowodanów (<50g/d). W trakcie jej stosowania zachodzą zmiany w procesach metabolicznych odpowiedzialnych za produkcję energii. Przy przedłużającej się niewystarczającej dostępności węglowodanów, rezerwy glukozy organizmu stają się niewystarczające do produkcji szczawiooctanu, co uniemożliwia włączenie do cyklu Krebsa całego acetylo-CoA powstałego w procesie β -oksydacji kwasów tłuszczowych. Nadmiar acetylo-CoA, który nie mógł połączyć się ze szczawiooctanem, jest przekształcany przez mitochondria komórek wątrobowych w ciała ketonowe takie jak β -hydroksymaślan, acetoctan i aceton. Ketogeneza jest kontrolowana przez trzy enzymy: hormonowrażliwą lipazę (w adipocytach), karboksylazę acetylo-CoA i syntazę HMG CoA (w wątrobie). Lipaza wrażliwa na hormony i karboksylaza acetylo-CoA są kontrolowane przez insulinę (która

hamuje ketogenezę) oraz adrenalinę i glukagon (które stymulują ketogenezę). Lipaza hormonowrażliwa jest stymulowana przez uwalnianie glukagonu i rozkłada trójglicerydy na kwasy tłuszczowe, co skutkuje podwyższonym poziomem kwasów tłuszczowych w surowicy, co z kolei prowadzi do produkcji zwiększonych ilości acetylo-CoA, substratu do syntezy ketonów. Przeciwnym działaniem charakteryzuje się karboksylaza acetylo-CoA, której działanie stymulowane jest przez insulinę – działa ona w wątrobie, przekształcając acetylo-CoA w malonylo-CoA, co blokuje transport kwasów tłuszczowych do mitochondriów i zatrzymuje proces ketogenezy. Niski poziom malonylo-CoA będzie więc stymulował ketogenezę. Syntaza HMG CoA znajduje się w mitochondriach wątroby i przekształca acetoacetylo-CoA w acetoctan, będący głównym produktem wątrobowej ketogenezy. Warto podkreślić, że pomimo tego, że wątroba wytwarza ciała ketonowe, nie jest jednak w stanie ich wykorzystać z powodu braku enzymu tiolazy 3-ketoacylo-CoA wymaganego do przekształcenia acetoctanu w acetoacetylo-CoA. Pomimo tego, że głównym ciałem ketonowym wytwarzanym w wątrobie jest acetoctan, głównym krążącym ketonem jest β -hydroksymaślan. [Leonard, 2020] Akumulacja ketonów we krwi jest również znana jako ketoza żywieniowa. [Prabhakar i in., 2015] Dotychczas pojawiło się wiele badań mających na celu poznanie mechanizmu działania diety ketogenicznej i jej możliwych zastosowań terapeutycznych.

2. Cel pracy

Ten przegląd jest próbą podsumowania dowodów na wpływ stosowania diety ketogenicznej na stan kliniczny i wybrane parametry stanu zdrowia pacjentów chorych na cukrzycę typu drugiego. Zwrócono uwagę także na możliwe problemy z implementacją diety ketogenicznej w praktyce oraz na potencjalne przeciwwskazania, ryzyko związane z jej stosowaniem oraz możliwe kroki mające na celu uniknięcie niepożądanych efektów jej zastosowania.

3. Metody

W niniejszej pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa w języku polskim i angielskim do września 2021 r. Literaturę wyszukiwano w bazach: PubMed, Google Scholar oraz Elsevier z wykorzystaniem następujących słów kluczowych: ketogenic diet, obesity, type 2 diabetes.

4. Analiza literatury

4.1. Glikemia

Glikemia jest to poziom glukozy we krwi. Stan zbyt wysokiego stężenia glukozy we krwi określamy mianem hiperglikemii, natomiast zbyt niskiego - hipoglikemii.

Porównano wpływ diety ketogenicznej i diety złożonej z produktów o niskim indeksie glikemicznym na poziom glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2. Badanie to prowadzono przez 24 tygodni u 84 pacjentów z otyłością i cukrzycą typu drugiego. Pacjentów losowo podzielono na 2 grupy, gdzie jedna stosowała dietę ketogeniczną, a druga dietę opartą o produkty o niskim indeksie glikemicznym. W rezultacie badanie zostało ukończone przez 49 osób, gdzie każda grupa uzyskała poprawę glikemii mierzonej przez stężenie hemoglobiny

glikowanej. Jednak zmniejszenie stężenia HbA1c w grupie stosującej dietę ketogeniczną było większe niż w grupie stosującej produkty o niskim indeksie glikemicznym. Stosowanie diety ketogenicznej wiązało się z częstszym obniżaniem dawek leków przeciwcukrzycowych niż w przypadku diety opartej o żywność o niskim indeksie glikemicznym. [Westman i in., 2008]

W badaniu z 2012 roku czternastu pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 zostało poddanych siedmiodniowej interwencji dietetycznej polegającej na znacznym ograniczeniu podaży kalorii (<400 kcal/d). Poziom ciał ketonowych w moczu oceniano każdego ranka jako biomarker przestrzegania diety. Po 7-dniach masa ciała badanych obniżyła się o $3,22 \pm 0,56\%$, a obwód pasa oraz wartość BMI znacznie zmniejszyły się. Odnotowano także wyraźne zmniejszenie się stężenia glukozy w osoczu na czczo oraz zwiększenie poposiłkowej odpowiedzi insulinowej [Malandrucco i in., 2012].

4.2. Hb glikowana

Hemoglobina glikowana (HbA1c) jest produktem glikacji globiny białka stanowiącego podstawowy element budowy hemoglobiny. Wykazano zależność pomiędzy HbA1c, a średnim poziomem glikemii z ostatnich 120 dni, czyli średniego czasu przeżycia erytrocytu. Z tego względu laboratoryjny pomiar hemoglobiny glikowanej może być wskaźnikiem rozwijającej się cukrzycy, postawienia diagnozy oraz kontroli przebiegu cukrzycy typu 2. Wykazano również zależność pomiędzy poziomami HbA1c a wystąpieniem późnych powikłań cukrzycy typu 2 takich jak neuropatie, retinopatie i nefropatie. HbA1c ma również ważną rolę w przebiegu cukrzycy w ciąży. Pozwala ona oszacować ryzyko powikłań takich jak: wady wrodzone płodu, noworodki z zbyt dużą masą urodzeniową oraz komplikacje przy porodzie. [Weykamp, 2013]

Wykazano szybką skuteczność niskokalorycznej diety ketogenicznej w kontroli metabolicznej u pacjentów z cukrzycą typu drugiego. Jej zastosowanie wiązało się z większym spadkiem stężenia HbA1c po 3 miesiącach w porównaniu ze standardową dietą niskokaloryczną [Goday i in., 2016]. Po wprowadzeniu diety niskowęglowodanowej następował stopniowy spadek poziomu hemoglobiny glikowanej. Proces ten uległ stabilizacji średnio w 8-10 tygodniu i utrzymywał się w fazie plateau przy dalszym stosowaniu się do zaleceń diety ketogenicznej [Stevens i in., 2016]

4.3. Insulina i insulinooporność

Insulina jest hormonem wytwarzanym przez komórki wysp beta trzustki. Wydzielanie insuliny w warunkach fizjologicznych rozpoczyna się po posiłku i ma związek z wzrostem poziomu glukozy w osoczu. Insulina wywiera wpływ na komórki poprzez receptory błonowe. Pobudzenie receptorów skutkuje aktywacją metabolizmu komórek i wzrostem transportu glukozy do komórki. Dodatkowo insulina odgrywa rolę w aktywacji szlaków kontrolowanego wzrostu i podziału komórek. Insulinooporność jest natomiast zaburzeniem, w którym występuje zmniejszenie wrażliwości komórek na endogenną i egzogenną insulinę. Prowadzi to do zwiększenia stężenia glukozy w osoczu oraz mniejszego jej transportu do komórek. Skutkiem postępującej insulinooporności jest rozwój zespołu metabolicznego oraz cukrzycy typu 2. Wykazano również silną zależność pomiędzy rozwojem insulinooporności a rozwojem innych chorób takich jak nadciśnienie tętnicze krwi, choroba niedokrwienna serca. [Lebovitz, 2001]

U otyłych pacjentów chorych na cukrzycę typu drugiego już jednotygodniowe stosowanie diety ketogenicznej o zmniejszonej wartości energetycznej przyniosło znaczną poprawę funkcji komórek beta trzustki. Zmniejszenie spożycia węglowodanów wiązało się ze spadkiem zawartości triacyloglicerolu w wątrobie, co z kolei wraz z poprawą wątrobowej wrażliwości na insulinę poskutkowało zahamowaniem wytwarzania glukozy przez hepatocyty. [Lim i in., 2011] Ciągłe lub przerywane stosowanie niskokalorycznej diety ketogenicznej wiązało się także z istotnym zmniejszeniem zapotrzebowania na insulinę egzogenną i doustne leki obniżające stężenie glukozy. [Dashti i in., 2006]

4.4. Lipidy

Kiedy wspominamy o lipidach mamy na myśli profil lipidowy, do którego należą cholesterol całkowity oznaczany skrótem CHOL oraz jego frakcje tj. HDL oraz LDL, a także tzw. cholesterol nie-HDL wyliczany z różnicy stężenia cholesterolu całkowitego oraz wartości frakcji HDL. Oprócz wyżej wymienionych do lipidów zalicza się również stężenie trójglicerydów w osoczu krwi.

Analiza literatury dotycząca utraty masy ciała jako rezultatu diety ketogenicznej wykazuje poprawę profilu lipidowego wśród badanych osób. Przeprowadzono badanie, które skupiło się na szczegółowej obserwacji zależności pomiędzy stosowaniem diety ketogenicznej a zmianami stężeń poszczególnych lipidów we krwi pacjentów. W badaniu wzięło 35 osób otyłych jako próba badawcza oraz 30 osób o prawidłowym poziomie cholesterolu. W rezultacie obie grupy charakteryzowały się obniżeniem poziomu cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, triglicerydów, poziomu glukozy we krwi, natomiast poziom frakcji HDL wzrósł. Efektem długotrwałego (56 tyg.) stosowania diety ketogenicznej u otyłych pacjentów z wysokim poziomem cholesterolu było znaczące obniżenie masy ciała, obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, trójglicerydów, oraz wzrost poziomu cholesterolu HDL. [Dashti i in., 2006]

Inne badania wykazują jednak, że u pacjentów z prawidłowym wyjściowym stężeniem cholesterolu w surowicy krwi (mimo korzystnego spadku stężenia zarówno stężenia triglicerydów jak i frakcji HDL cholesterolu) stężenie frakcji LDL może ulegać zwiększeniu w trakcie stosowania diety ketogenicznej, co w teorii wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Pomimo tego, istnieje coraz więcej dowodów na to, że poprawa kontroli glikemii, zmniejszenie stanu zapalnego oraz podfrakcji lipidowych, towarzysząca ograniczeniu spożywania węglowodanów mogą przeważać nad ryzykiem związanym z izolowanym zwiększeniem stężenia cholesterolu LDL. [Bhanpuri i in., 2018]

4.5. Masa ciała

Otyłość jest silnym czynnikiem ryzyka wielu zaburzeń między innymi zaburzeń sercowo-naczyniowych i metabolicznych, takich jak nadciśnienie, cukrzyca typu 2, dyslipidemia, miażdżyca, a także niektórych rodzajów nowotworów. Czynnikiem ryzyka rozwoju otyłości są nieaktywny tryb życia, złe odżywianie się, a także predyspozycje genetyczne. Wielu badaczy interesowało się wpływem diety na rozwój otyłości, jednak w wielu przypadkach efekt utraty masy ciała był jedynie chwilowy. Jednak w ostatnich latach dużą skuteczność w obniżaniu masy ciała zauważa się w stosowaniu diety ketogenicznej.

Prowadzone badania nad efektywnością stosowania diety ketogenicznej ujawniają następujące potencjalne mechanizmy w jakich pacjenci tracą masę ciała:

1. Zmniejszenie apetytu z powodu dłużej trwającego uczucia sytości po spożyciu bogatobiałkowego pokarmu oraz możliwego działania hamującego ciał ketonowych, takich jak β -hydroksymaślan, na uczucie głodu.
2. Zauważa się również spadek stężenia hormonów odpowiedzialnych za uczucie głodu, są to między innymi grelina, peptyd YY, polipeptyd trzustkowy, czy amylin.
3. W trakcie stosowania diety ketogenicznej obserwuje się także zmniejszenie lipogenezy i zwiększenie lipolizy,
4. Obserwuje się również zwiększenie wydatków energetycznych na proces glukoneogenezy. [Paoli, 2014]

Według badań, osoby na diecie ketogenicznej początkowo doświadczają szybkiej utraty wagi do około 4,5 kg w ciągu 2 tygodni lub mniej. Początkowa szybka utrata masy ciała wynika ze zużywania się glikogenu zgromadzonego w wątrobie i mięśniach jako rezerwa energetyczna. W wyniku zmniejszenia podaży węglowodanów w diecie pobudzony zostaje proces glikogenolizy. Produktem ubocznym tego procesu jest właśnie woda, której nadmiar zostaje wydalony. Następująca później utrata masy ciała zależy od obecności deficytu kalorycznego dostarczanego pokarmu, co umożliwia wykorzystywanie energii pochodzącej z własnej tkanki tłuszczowej. Wraz z dalszym utrzymywaniem się stanu ketozy żywieniowej napady głodu ustępują, a zmniejszenie spożycia kalorii pomaga w ciągłej utracie wagi. [Masood i in., 2021]

4.6. Ryzyko i jego redukcja

Pomimo istnienia bardzo korzystnych efektów stosowania diety ketogenicznej warto jednak zwrócić uwagę na potencjalne zagrożenia i przeciwwskazania do stosowania jej w praktyce klinicznej. Przed rozpoczęciem jej stosowania chorzy muszą zostać przebadani pod kątem zaburzeń transportu i oksydacji kwasów tłuszczowych, szczególnie w przypadku dzieci z zaburzeniami napadowymi i nieprawidłowościami rozwojowymi. Dieta ketogeniczna jest również przeciwwskazana w porfirii (zaburzenie biosyntezy hemu, w której występuje niedobór deaminazy porfobilinogenu) oraz u pacjentów z niedoborem enzymu karboksylazy pirogronianowej. [Kossoff i in., 2009]

W celu uniknięcia powikłań stosowania diety ketogenicznej należy zadbać o dostosowanie dawek przyjmowanych leków. Typowymi lekami wymagającymi interwencji są: insulina i inne leki hipoglikemizujące, leki przeciwnadciśnieniowe i diuretyki. W przypadku insuliny i innych środków hipoglikemizujących wymagane jest zmniejszenie dawek wraz z początkiem stosowania diety oraz ścisła kontrola glikemii. Ze względu na ryzyko normoglikemicznej kwasicy ketonowej, inhibitory SGLT-2 są bezwzględnie przeciwwskazane w trakcie stosowania diety. Po rozpoczęciu stosowania diety ketogenicznej może dojść do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, zatem konieczne może być zmniejszenie dawki lub całkowite odstawienie leków przeciwnadciśnieniowych - należy to rozważyć gdy mierzone ciśnienie skurczowe jest niższe niż 120mmHg lub ciśnienie rozkurczowe jest niższe niż 70 mmHg. Należy mieć na uwadze także niekorzystne skutki diety ketogenicznej występujące zwłaszcza w początkowym okresie jej stosowania. Najczęściej występujące działania niepożądane są łagodne i obejmują bóle głowy, zaparcia, biegunkę, bezsenność

i bóle pleców. Najprawdopodobniej objawy te spowodowane są w części przez odwodnienie. Objawy te zwykle ustępują w ciągu 2 tygodni i można je zminimalizować poprzez odpowiednio zwiększoną podaż płynów i sodu. [Westman i in., 2018]

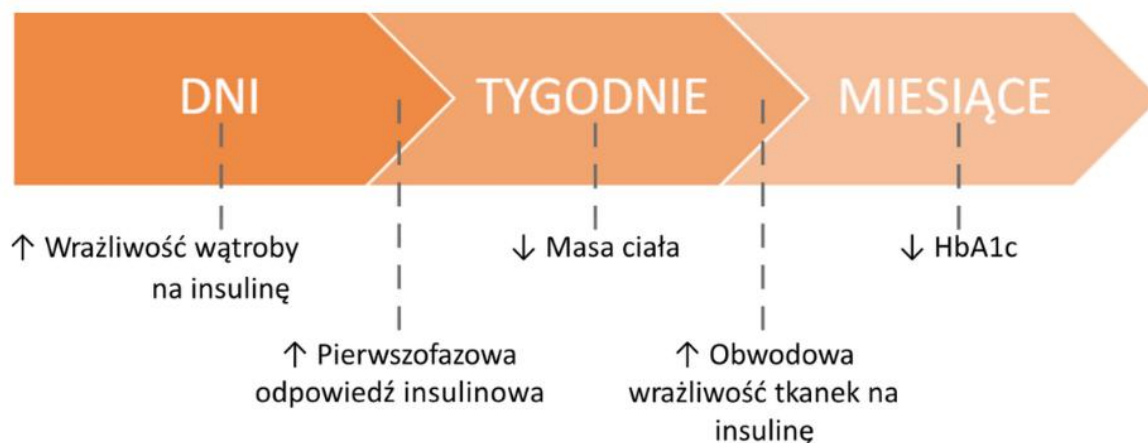
Problemem z zastosowaniem diety ketogenicznej w praktyce może okazać się także jej wyjątkowo eliminacyjny charakter, skutkujący zmniejszeniem adherencji pacjenta do terapii żywieniowej.

4.7. Ketoza żywieniowa a kwasica ketonowa

Należy również rozróżnić obecność ciał ketonowych w surowicy u pacjentów stosujących dietę ketogeniczną od poważnego powikłania cukrzycy, jakim jest kwasica ketonowa. Jest ona ostrym stanem zagrożenia życia występującym najczęściej u chorych na cukrzycę typu 1. W kwasicy ketonowej obserwujemy bardzo wysokie poziomy ciał ketonowych w surowicy, przy jednoczesnej kwasicy metabolicznej w badaniu gazometrycznym, natomiast przy stosowaniu diety ketogennej poziom ketonów w surowicy powinien znajdować się w przedziale 0.5–3.0 mmol/L, przy zachowaniu prawidłowej równowagi kwasowo-zasadowej [Gershuni i in., 2018].

5. Podsumowanie

Dieta ketogeniczna może być stosowana jako element kompleksowej terapii w leczeniu otyłości i cukrzycy typu 2. Obiecujące wydaje się zwłaszcza jej wprowadzenie na wczesnym etapie choroby. W związku z jej eliminacyjnym charakterem oraz możliwymi działaniami niepożądanymi, aby zapewnić jej maksymalną skuteczność, konieczny może okazać się ścisły nadzór dietetyków i lekarzy, zwłaszcza w początkowym etapie jej stosowania.



Rycina 1. Oś czasu obrazująca zmiany w parametrach zdrowotnych chorych na cukrzycę typu 2., zachodzące w trakcie stosowania diety ketogenicznej

Bibliografia:

1. Bailey EE, et al. (2005) The use of diet in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav.* ;6:4–8.
2. Bhanpuri NH, Hallberg SJ, Williams PT, McKenzie AL, Ballard KD, Campbell WW, McCarter JP, Phinney SD, Volek JS. (2018). Cardiovascular disease risk factor responses

- to a type 2 diabetes care model including nutritional ketosis induced by sustained carbohydrate restriction at 1 year: an open label, non-randomized, controlled study. *Cardiovasc Diabetol.* 17(1):56. doi: 10.1186/s12933-018-0698-8. PMID: 29712560; PMCID: PMC5928595.
3. Caprio M, et al. (2019). Cardiovascular Endocrinology Club of the Italian Society of Endocrinology. Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest.* Nov;42(11):1365-1386. doi: 10.1007/s40618-019-01061-2. Epub 2019 May 20. PMID: 31111407.
 4. Dashti HM et al. (2006) Long term effects of ketogenic diet in obese subjects with high cholesterol level. *Mol Cell Biochem.* 2006 Jun;286(1-2):1-9. doi: 10.1007/s11010-005-9001-x. Epub 2006 Apr 21. PMID: 16652223.
 5. Gershuni VM, et al. (2018) Nutritional Ketosis for Weight Management and Reversal of Metabolic Syndrome. *Curr Nutr Rep.* 2018 Sep;7(3):97-106. doi: 10.1007/s13668-018-0235-0. PMID: 30128963; PMCID: PMC6472268.
 6. Goday A et al. (2016) Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Diabetes* 6(9):e230
 7. Kalra S, et al. Unnikrishnan AG. (2016) Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and health benefits: The Robin Hood effect. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20:725–
 8. Kossoff EH et al. (2008) Charlie Foundation, Practice Committee of the Child Neurology Society; Practice Committee of the Child Neurology Society; International Ketogenic Diet Study Group. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia.* 2009 Feb;50(2):304-17. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x. Epub 2008 Sep 23. PMID: 18823325.
 9. Lebovitz, H. (2001). Insulin resistance: definition and consequences. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 109(Suppl 2), S135–S148. doi:10.1055/s-2001-18576
 10. Lim E et al. (2011). Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 54(10):2506–2514
 11. Malandrucco I et al. (2012) Very-low-calorie diet: a quick therapeutic tool to improve β cell function in morbidly obese patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 95(3):609–613
 12. Masood W, Annamaraju P, Uppaluri KR. (2021) Ketogenic Diet. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 29763005.
 13. Paoli, A. (2014) Ketogenic Diet for Obesity: Friend or Foe? *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2014, 11, 2092-2107.
 14. Prabhakar A, et al. (2015) Acetone as biomarker for ketosis buildup capability – A study in healthy individuals under combined high fat and starvation diets. *Nutr J.* 2015;14:41.
 15. Steven, S., Hollingsworth, K. G., Al-Mrabeh, A., Avery, L., Aribisala, B., Caslake, M., & Taylor, R. (2016). Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2

- Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes Care*, 39(5), 808–815]
16. TGA Leonard (2020). The physiology of ketosis and the ketogenic diet. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, S94–S97.
 17. Westman EC, Tondt J, Maguire E, Yancy WS Jr. (2018) Implementing a low-carbohydrate, ketogenic diet to manage type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018 Sep;13(5):263-272. doi: 10.1080/17446651.2018.1523713. PMID: 30289048.
 18. Westman, Eric C., et al. (2008) "The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus." *Nutrition & metabolism* 5.1; 1-9.
 19. Weykamp, C. (2013). HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects. *Annals of Laboratory Medicine*, 33(6), 393. doi:10.3343/alm.2013.33.6.393
 20. Wild S et al. (2004) Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–53.

Spis rycin:

1. Ryc. 1. Caprio M, et al. Cardiovascular Endocrinology Club of the Italian Society of Endocrinology. Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest.* 2019.

2. OCENA KLASYFIKACJI ERYTROBLASTÓW, MONOCYTÓW I LIMFOCYTÓW METODĄ UCZENIA GŁĘBOKIEGO Z WYKORZYSTANIEM ALGORYTMU SHAPELY ADDITIVE EXPLANATIONS

mgr Adrian Michalski

Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Collegium Medicum w Bydgoszczy

Wydział Farmaceutyczny

Ul. Jagiellońska 15, 85-067 Bydgoszcz

E-mail: ad.michalski2@gmail.com

Abstrakt: Podstawowym badaniem w zaburzeniach hematologicznych jest ocena rozmazu krwi obwodowej. Przeprowadza się ją metodą manualną lub automatyczną. Rozpoznanie i klasyfikacja komórek krwi w metodzie automatycznej wykonywane jest przez analizator hematologiczny, proces ten jest nadzorowany przez specjalistę, który weryfikuje poprawność pracy analizatora. W ostatnich kilku latach rośnie popularność automatów pracujących w oparciu o metody uczenia głębokiego, głównie konwolucyjne sieci neuronowe. Z uwagi na skomplikowaną, nieliniową strukturę sieci neuronowych, wynik ich działania jest trudny do wyjaśnienia. Obecne automatyczne systemy nie są wyposażone w metody wyjaśniające klasyfikacje krwinek. W tej pracy sprawdziliśmy skuteczność narzędzia SHAP (Shapley Additive Explanations) do wytłumaczenia klasyfikacji zdjęć podobnych do siebie komórek – erytroblastów, monocytów i limfocytów. Do trenowania modelu użyliśmy popularnej konwolucyjnej sieci neuronowej VGG19. Skuteczność klasyfikacji na zbiorze walidacyjnym wyniosła 97,3%. Wynikiem wytłumaczenia klasyfikacji przez narzędzie SHAP jest zdjęcie komórki w skali szarości z naniesionymi czerwonymi i niebieskimi pikselami w miejscach, które były decydujące do klasyfikacji komórek. W tym badaniu SHAP zaznaczył obrys jąder oraz obszar cytoplazmy jako istotne cechy w klasyfikacji krwinek, co zgadza się z praktyką laboratoryjną.

1. Wstęp

Ocena rozmazu krwi obwodowej jest badaniem, w którym diagnosta laboratoryjny opisuje morfologię czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi, ponadto różnicuje leukocyty na typy i zlicza ich wartości odsetkowe. W prawidłowym rozmazie krwi obwodowej występuje pięć rodzajów leukocytów: limfocyty, monocyty, bazofile, neutrofile i eozynofile. Pierwsze dwa należą do agranulocytów – nie posiadają ziarnistości, kolejne należą do granulocytów [1]. Obecność w rozmazie prekursorów krwinek jest stanem patologicznym. Rozmaz krwi w większości laboratoriów wykonywany jest metodą manualną – mikroskopową. Na rynku dostępne są analizatory, które na podstawie zdjęć mikroskopowych oceniają morfologię krwinek oraz klasyfikują leukocyty, natomiast ich cena jest wysoka i tylko nieliczne laboratoria ich używają [2]. Systemy klasyfikujące tych automatów oparte są o metody statystyczne takie jak maszyna wektorów nośnych (Support Vector Machine, SVM) [3, 4], naiwny klasyfikator bayesowski [5], liniowa analiza dyskryminacyjna (Linear Discriminant Analysis, LDA) [6]. Obecnie, metody statystyczne jakich używa się do zadań regresji i klasyfikacji, należą do metod uczenia głębokiego – podkategorii uczenia maszynowego, zaliczanego do metod sztucznej inteligencji. Po 2012 roku, kiedy zwiększyła się popularność sieci neuronowych, rozpoczęły się też prace nad

wykorzystaniem tej metody w klasyfikacji zdjęć krwinek białych [7]. Do zadań związanych z segregacją obrazów najczęściej stosuje się konwolucyjne sieci neuronowe (Convolutional Neural Network, CNN). Ich wysoka skuteczność związana jest z nauką bardzo złożonych relacji między cechami, a etykietami. Stworzenie dobrego systemu opartego o sieci neuronowe wymaga dużego zbioru danych z prawidłowymi etykietami [8]. Możliwe jest użycie niewielkiego zbioru danych, wymaga to jednak zastosowania podejścia takiego jak uczenie transferowe. Polega ono na użyciu sieci neuronowej, która została wcześniej wyuczona na bardzo dużych, różnorodnych zbiorach danych. Ostatnie warstwy tej sieci dostraja się na własnym zbiorze danych [9]. Metody sztucznej inteligencji w medycynie i innych dziedzinach zyskują coraz większą popularność. Według danych IDC (International Data Corporation) w 2019r. globalnie zainwestowano w sztuczną inteligencję 37.5 miliardów dolarów, w roku 2020r. było to 50.1 miliardów, natomiast w 2024r. prognozowany jest wzrost do 110 miliardów [16]. Do szerokiego wykorzystywania metod sztucznej inteligencji takich jak sieci neuronowe w aplikacjach medycznych jest ich interpretowalność [10]. Osiągnięcie zadowalających wyników klasyfikacji jest niewystarczające do wdrożenia aplikacji w system opieki zdrowotnej. Cechy na podstawie których algorytm segreguje zdjęcia powinny być przejrzyste i zrozumiałe dla osoby obsługującej analizator. W ostatnich latach powstało kilka metod służących wyjaśnieniu modeli opartych o sieci neuronowe, m.in. SHAP (Shapley Additive Explanations). SHAP jest podejściem służącym wyjaśnieniu dowolnego modelu uczenia maszynowego. Działa ono poprzez wykorzystanie wartości Shapleya z teorii gier do określenia ważności cech wyjściowych modelu [11]. W tej pracy wykorzystaliśmy uczenie transferowe i popularną konwolucyjną sieć neuronową VGG19 [12] do klasyfikacji erytroblastów, limfocytów i monocytów. Użyliśmy algorytmu SHAP do wyróżnienia pikseli, które były istotne dla modelu do klasyfikacji komórek.

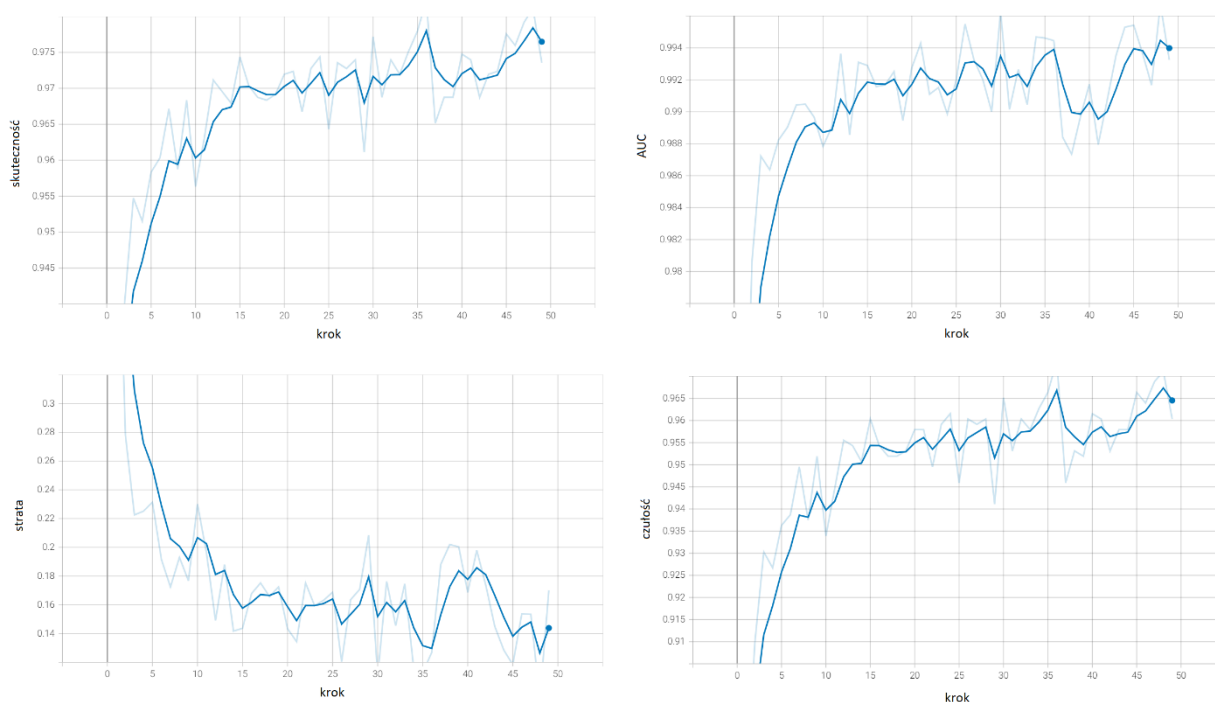
2. Materiały i Metody

Do badania użyto zbioru danych opublikowanego przez Acevedo i in. Zawiera on 17 092 zdjęcia pojedynczych komórek w rozmiarze 360x363 pikseli w przestrzeni barw RGB. Zdjęcia zostały zrobione na analizatorze CellaVision DM96 i zweryfikowane przez klinicystów [13]. Ze zbioru wybrano trzy klasy komórek podobnych do siebie – erytroblastów, limfocytów i monocytów. Użyto 1542 zdjęcia erytroblastów, 1214 limfocytów i 1420 monocytów. Stosunek zbiorów trenowanego i walidacyjnego ustalono na 4:1. Zdjęcia zmniejszono do rozmiaru 224x224 pikseli. Zastosowaliśmy podejście uczenia transferowego, wyuczyliśmy 6 423 555 parametrów konwolucyjnej sieci neuronowej VGG19. Sieć składa się z sekwencyjnie ułożonych bloków konwolucyjnych, max-poolingu oraz normalizacji wsadowej. Model trenowany był przy użyciu optymalizatora Adam [14] z malejącą szybkością uczenia (począwszy od 0.001) i rozmiarem wsadu 32. Do interpretacji modelu wykorzystano SHAP DeepExplainer. DeepExplainer jest algorytmem aproksymacji dla wartości SHAP w modelach głębokiego uczenia, który opiera się na połączeniu z DeepLIFT [15]. DeepExplainer, w przeciwieństwie do oryginalnego DeepLIFT, wykorzystuje rozkład próbki tła zamiast pojedynczej wartości referencyjnej oraz równania Shapleya do linearyzacji składowych takich jak softmax. Wyjściem z DeepExplainer jest obraz z czerwonymi i niebieskimi pikselami. Czerwone piksele to znaczące pozytywne fragmenty do klasyfikacji, podczas gdy niebieskie piksele to znaczące negatywne fragmenty. Czerwone i niebieskie

piksele są pokazane w prawie przezroczystej skali szarości dla lepszej wizualizacji, podczas gdy oryginalne obrazy znajdują się po lewej stronie wyjścia.

3. Wyniki i dyskusja

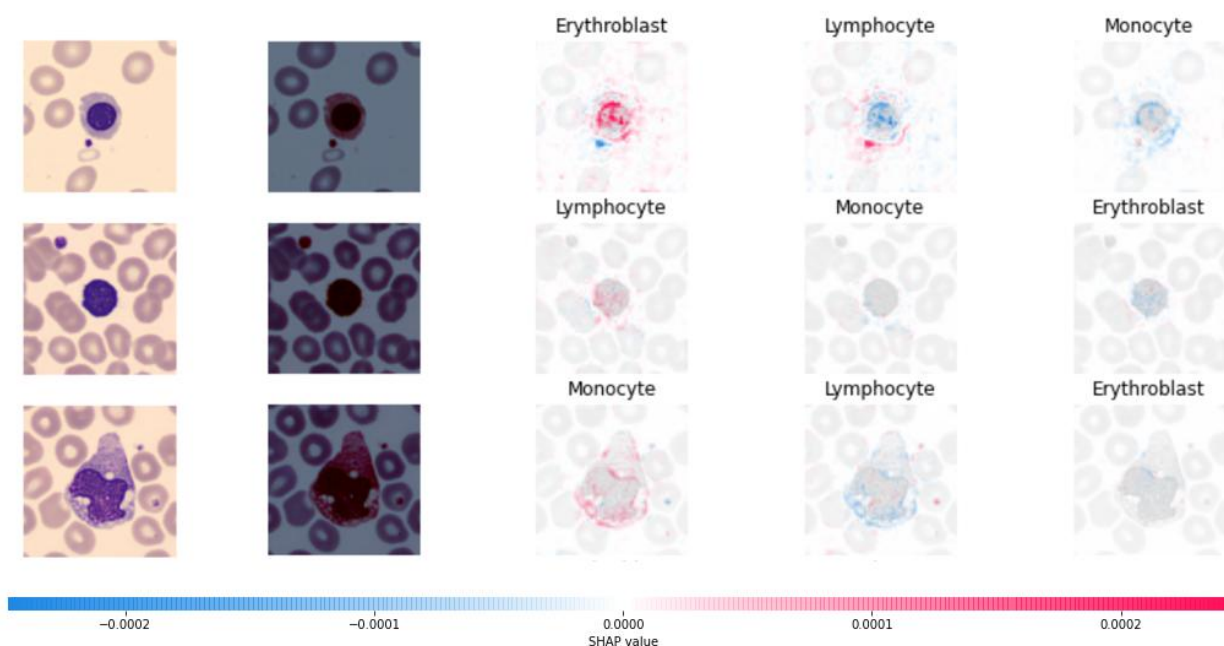
Skuteczność modelu na zbiorze walidacyjnym wyniosła 97,3%. Oprócz skuteczności, do walidacji modelu użyto także metod: straty, AUC i czułości, których krzywe pokazują prawidłowy przebieg uczenia i satysfakcjonujący wynik klasyfikacji [Ryc 1.]. W rozpoznaniu i klasyfikacji erytroblastów, monocytów i limfocytów SHAP wskazał za istotne piksele będące obrysami jąder komórkowych i komórki [Ryc 2.]. W praktyce laboratoryjnej kształt komórek i jąder komórkowych oraz stosunek powierzchni jądra do cytoplazmy są istotnymi informacjami do segregacji tych komórek.



Rycina 1. Krzywe skuteczności, AUC, straty oraz czułości – sprawdzenie poprawności działania modelu na zbiorze walidacyjnym

Warto wspomnieć, że ocena rozmazu krwi jest ważnym badaniem w diagnostyce hematologicznej, które przeprowadzane powinno być przez dwie osoby, zliczające 200 białych krwinek. W praktyce najczęściej jest to jednak jedna osoba, która klasyfikuje 100 leukocytów. Czas jaki diagnosta poświęca na to badanie to od 5 do 20 minut, w zależności od doświadczenia, trudności rozmazu i liczby białych krwinek. Przedstawiona w pracy metoda pozwalała na sklasyfikowanie trzech typów komórek, jednej patologicznej i dwóch prawidłowo występujących we krwi obwodowej z wysoką skutecznością 97,3% i wskazaniem cech istotnych dla klasyfikacji. Czas segregacji tysiąca zdjęć liczony jest w milisekundach, co mogłoby znacznie ułatwić i przyspieszyć pracę laboratorium. Równie ważne wydaje się, aby w przypadku wątpliwości co do klasy, do której została zaklasyfikowana komórka, diagnosta laboratoryjny mógł skorzystać z narzędzia interpretującego. Takie rozwiązanie pozwoliłoby

na zweryfikowanie, czy model w pewnych okolicznościach nie popełnia błędów lub czy diagnosta laboratoryjny nie przeoczył szczegółu związanego z różnicowaniem komórek. Oprócz komórek, w rozmazie krwi mogą być obecne patologiczne struktury takie jak ciała Howella-Jolly'ego, pałeczki Auera czy ciała Döhle. W przyszłych badaniach warto uzupełnić zbiór danych o takie struktury, zaktualizować model uwzględniając metody interpretujące takie jak SHAP.



Rycina 2. Interpretacja klasyfikacji trzech komórek– erytroblastów, limfocytów i monocytów przy użyciu podejścia SHAP. Czerwone piksele oznaczają cechy istotne dodatnie w klasyfikacji komórki. Niebieskie piksele oznaczają cechy istotne ujemne w klasyfikacji komórki

4. Wnioski

Interpretowalność modeli jest kluczowym elementem systemów opartych na głębokim uczeniu, szczególnie w zastosowaniach medycznych. Narzędzia stosowane w specjalistycznych dziedzinach obrazowania medycznego, takich jak badanie rozmazu krwi, powinny być przejrzyste, a ich działanie zrozumiałe. Konwolucyjna sieć neuronowa VGG19 trenowana w podejściu uczenia transferowego może mieć zastosowanie w klasyfikacji leukocytów. Klasyfikacja leukocytów metodami uczenia głębokiego powinna być uzupełniona o narzędzie interpretujące takie jak SHAP. SHAP wskazał obrys jąder oraz obszar cytoplazmy jako istotne cechy w klasyfikacji podobnych do siebie erytroblastów, limfocytów i monocytów, co zgadza się z praktyką laboratoryjną. W przyszłych pracach należy rozważyć rozszerzenie działania algorytmów o kolejne komórki i struktury patologiczne występujące w rozmazie krwi obwodowej.

Bibliografia:

1. Jacobsen S.E.W, Nerlov C. (2019). Haematopoiesis in the era of advanced single-cell technologies. *Nature Cell Biology*, 21, s. 2–8.

2. Leung E i in. (2021). Laboratory practices for manual blood film review: Results of an IQMH patterns of practice survey. *International Journal of Laboratory Hematology*, 43(2), s. 184-190.
3. Putzu L, Caocci G, Di Ruberto C. (2014). Leucocyte classification for leukaemia detection using image processing techniques. *Artificial Intelligence in Medicine*, 62(3), s. 179–191.
4. MoradiAmin M, Memari A, Samadzadehaghdam N, Kermani S, Talebi A. (2016). Computer aided detection and classification of acute lymphoblastic leukemia cell subtypes based on microscopic image analysis. *Microscopy Research and Technique*, 79(10), s. 908–916.
5. Gautam A, Singh P, Raman B, Bhadauria H. (2016). Automatic classification of leukocytes using morphological features and Naïve Bayes classifier. *IEEE Region 10 Conference (TENCON)*, s. 1023–1027.
6. Molina A. i in. (2020). Sequential classification system for recognition of malaria infection using peripheral blood cell images. *Journal of Clinical Pathology*, 73(10), s. 665-670.
7. Kratz A. i in. (2019). Digital morphology analyzers in hematology: ICSH review and recommendations. *International Journal of Laboratory Hematology*, 41, s. 437– 447
8. Piccialli F, Di Somma V, Giampaolo F, Cuomo S, Fortino G. (2021). A survey on deep learning in medicine: Why, how and when?. *Information Fusion*, 66, s. 111-137
9. Pan S.J, Yang Q. (2010), A Survey on Transfer Learning. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 22(10), s. 1345-1359.
10. Singh A, Sengupta S, Lakshminarayanan V. (2020). Explainable Deep Learning Models in Medical Image Analysis. *Journal of Imaging*, 6(6), s. 52
11. Lundberg S.M, Lee S. (2017). A unified approach to interpreting model predictions. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 30, s. 4765–4774.
12. Simonyan K, Zisserman A. (2014). Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. *arXiv. preprint arXiv*, 14091556.
13. Acevedo A. i in. (2020). A dataset for microscopic peripheral blood cell images for development of automatic recognition systems. *Mendeley Data V1*. 2020.
14. Kingma D, Ba J. (2014). Adam: A Method for Stochastic Optimization. *International Conference on Learning Representations*.
15. Shrikumar A, Greenside P, Kundaje A. (2017). Learning Important Features Through Propagating Activation Differences. *arXiv preprint arXiv*, 1704.02685.

Wykaz stron internetowych:

16. IDC, <https://www.idc.com/getdoc.jsp?containerId=prUS46794720> (Worldwide Spending on Artificial Intelligence Is Expected to Double in Four Years, Reaching \$110 Billion in 2024, According to New IDC Spending Guide, 25.08.2020).

3. DEPRESJA NIEJEDNO MA IMIĘ

Marta Obacz, Oliwia Bialek

studentki Uniwersytetu Rzeszowskiego

Abstrakt: Artykuł przeglądowy przedstawia skalę zjawiska depresji, zarówno w Polsce, jak i na świecie. Dotyka tematu, dlaczego i jak zwiększył się ten problem w dobie pandemii. Porusza problematykę depresji według klasyfikacji ICD-10 – jej symptomy podstawowe i dodatkowe oraz czas jej trwania, a także tego, dlaczego objawy depresyjne u kobiet są bardziej akceptowane w społeczeństwie. W artykule znajdują się dane odnośnie procentowego udziału występowania myśli samobójczych, prób samobójczych i skuteczności tych prób u pacjentów z depresją. Podejmowana tematyka dotyczy tego, w jakim przedziale wiekowym najczęściej diagnozowana jest depresja oraz dlaczego częściej zmagają się z nią kobiety. Przedstawiono w nim również dane Światowej Organizacji Zdrowia oraz czynniki ryzyka depresji. Ponadto wypunktowano rodzaje depresji wraz z ich krótką charakterystyką. Na samym końcu omówiono profil osobowości i cechy osób najczęściej zmagającymi się z depresją, jak również wpływ psychoterapii i farmakoterapii na poprawę funkcjonowania w życiu pacjenta.

O depresji mówimy wtedy, gdy stale utrzymuje się obniżenie nastroju, któremu towarzyszy spadek zdolności przeżywania przyjemności, pesymistyczny wzorec myślenia, obniżenie życia popędowego i czynności wegetatywnych. Objawy te muszą utrzymywać się przez odpowiednio długi czas i w odpowiednim nasileniu, aby móc zdiagnozować zespół depresyjny [Gałęcki i Szulc, 2018, s. 202].

Depresja jest powszechnym zaburzeniem psychicznym. Potwierdza to fakt, że jej roczna chorobowość oceniana jest na około 3% [Bilikiewicz i in., 2006, s. 88], co świadczy o tym, że w Polsce choruje na nią nawet do 1,5 miliona osób. Aż 20% pacjentów rejestrujących się w poradniach do lekarza rodzinnego to pacjenci z zaburzeniami depresyjnymi. Depresja jest najczęściej diagnozowana u osób w przedziale wiekowym od 20-40 roku życia i dotyczy co dziesiątego mężczyznę i co piątą kobietę w każdej grupie wiekowej [Gałęcki i Szulc, 2018, s. 203-205]. Dzieje się tak, ponieważ biorąc pod uwagę przyjęte w naszej kulturze normy społeczne, objawy depresyjne u kobiet są bardziej akceptowane w społeczeństwie, dlatego są one bardziej skłonne do ich wyrażania niż mężczyźni. Ponadto wśród kobiet częściej spotykana jest wyuczona bezradność i bardziej narażone są na doświadczenie negatywnych wydarzeń w ciągu całego życia, szukając ich przyczyny i koncentrując się na negatywnych emocjach, podczas gdy mężczyźni orientują się na działaniu i rzadziej skłonni są do refleksji [Gałęcki i Szulc, 2018, s. 206].

Depresja wiąże się z dużym ryzykiem popełnienia samobójstwa. Warto zaznaczyć, że wśród chorujących na depresję od 40-80% ma myśli samobójcze, 20-60% podejmuje próby samobójcze, a u 15% chorych są one skuteczne. Według danych WHO depresja jest najczęstszą przyczyną śmierci w każdej grupie wiekowej i drugą co do częstości przyczyną niepełnosprawności na świecie. Zaburzenia depresyjne i ich następstwa są niewątpliwie największym wyzwaniem dla współczesnego społeczeństwa, zarówno w wymiarze personalnym, jak i ekonomicznym. Pacjenci cierpiący na depresję są mniej wydajni w pracy i gorzej funkcjonują w życiu osobistym, rodzinnym i społecznym. Wielu z nich korzysta ze zwolnień lekarskich, zasiłków chorobowych lub wcześniej przechodzi na rentę. W Polsce

depresja jest w pierwszej dziesiątce najwyższych wydatków na świadczenia związane zniezdolnością do pracy [Gałęcki i Szulc, 2018, s. 203-205].

Aby rozpoznać zespół depresyjny według klasyfikacji ICD-10 musi on trwać przynajmniej dwa tygodnie. Występują następujące objawy psychopatologiczne:

- obniżony nastrój,
- utrata zainteresowań i zdolności do cieszenia się z rzeczy, które przed chorobą sprawiały choremu radość,
- spadek ogólnej energii życiowej, prowadzący do wzmożonej męczliwości i zmniejszenia aktywności.
- Mogą również występować dodatkowe objawy, takie jak:
- irracjonalne poczucie wyrzutów sumienia,
- nadmierne obwiniania się,
- niska samoocena i mała wiara w siebie,
- pesymistyczne widzenie teraźniejszości i przyszłości,
- nawracające myśli o odebraniu sobie życia lub próby samobójcze,
- osłabienie koncentracji i uwagi,
- zmiany łaknienia
- zmiany w zakresie aktywności psychoruchowej zazwyczaj w postaci zahamowania psychoruchowego,
- zaburzenia snu, zazwyczaj w postaci hipersomni [Gałęcki i Szulc, 2018, s. 203-205].

Należy wziąć pod uwagę to, że przy rozpoznaniu depresji nie muszą występować wszystkie kryteria (objawy). W ciężkim epizodzie depresji mogą występować objawy psychotyczne. Dominują np. urojenia katastroficzne, grzeszności, samoponiżenia itp. Pacjenci są przekonani, że stracili środki do życia, umarli sami lub zginęli ich najbliżsi. Jest to stan niosący za sobą duże ryzyko samobójstwa [Gałęcki i Szulc, 2018, s. 203].

Szacuje się, że w Polsce przed pandemią Covid-19 zmagало się z depresją do 1,5 mln osób. Jednak według najnowszych badań, w okresie pandemii może to być nawet dwa razy więcej osób. Ponadto ponad połowa Polaków deklaruje, że zauważyło objawy depresji u kogoś ze swojego otoczenia. Niepokojące jest również to, że nie umiemy rozmawiać o tej chorobie - aż 81% Polaków twierdzi, że nie należy się z tą chorobą afiszować, ponieważ jest ona wstydliva, dlatego niechętnie sięga po wsparcie specjalistów [<https://akademia.nfz.gov.pl/depresja-w-czasach-pandemii/>].

Co więcej, jednokrotne zachorowanie na depresję we wczesnym okresie życia obciążone jest wysokim ryzykiem nawrotu. Czynnikiem ryzyka powodującym depresję jest: niedostateczne wsparcie społeczne, osobowość zależna, histrioniczna czy zaburzenie borderline. Czynnikiem niekorzystnym prognostycznie są: starszy wiek, uzależnienie od substancji psychoaktywnych, przebieg choroby afektywnej jednobiegunowej, późne rozpoczęcie leczenia, nieodpowiednie leczenie czy liczne sytuacje stresowe [Bilikiewicz i in., 2006, 3. 98]. Jest kilka rodzajów depresji. Należą do nich:

- depresja urojeniowa (psychotyczna) – chory na tą odmianę depresji miewa urojenia omamy. Chory jest przekonany o istnieniu rzeczy i zjawisk czy zdarzeń, których tak naprawdę nie ma. Urojenia związane zazwyczaj są z utratą majątku, poczuciem winy lub obwinianiem kogoś za coś, z poniżaniem czy grzesznością. Osoba taka czuje się,

że jej coś zagraża. U chorego pojawia się lęk i strach, a niekiedy również myśli samobójcze [Pełka-Wysiecka i Samochowiec, 2014, s. 142].

- depresja lękowa (agitowana) – w tej odmianie depresji u chorego występują stany lękowe. Osoba chora ciągle się czegoś boi, odczuwa strach i niepokój, oraz poczucie zagrożenia. Ponadto chory doświadcza silnego napięcia i pobudzenia psychoruchowego, które mogą przyczynić się do powstawania myśli samobójczych [Pełka-Wysiecka i Samochowiec, 2014, s. 142].
- depresja z zahamowaniem – inaczej zwana osłupieniem depresyjnym. Osoba chora na tą odmianę depresji nie podejmuje żadnej aktywności, ani nie utrzymuje kontaktów innymi osobami. Innymi objawami tej choroby jest również znaczne zmniejszenie przyjmowanych porcji posiłków lub nie spożywanie ich wcale. Chorzy potrafią godzinami siedzi lub leżeć nieruchomo w jednej pozycji. W przypadku tej odmiany depresji wymagana jest stała opieka [Pełka-Wysiecka i Samochowiec, 2014, s. 142].
- depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej – choroba ta charakteryzuje się cyklicznymi zmianami/zaburzeniami nastroju. Chory naprzemiennie odczuwa radość i smutek. Pomiędzy epizodami manii bądź hipomanii depresji występuje okres w życiu chorego, w którym normalnie funkcjonuje (jak zdrowy człowiek) [Carson i in., 2006, s. 336-337].
- depresja w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej – charakteryzuje się obniżonym nastrojem i stanami depresyjnymi. U chorego na ten rodzaj depresji nie występują epizody manii lub hipomanii – stan euforii, jak jest to w przypadku depresji dwubiegunowej [Carson i in., 2006, s. 322].
- dystymia (depresja nerwicowa) – o chorobie tej można mówić gdy objawy depresyjne trwają przynajmniej 2 lata. Chorują na nią najczęściej osoby pomiędzy 20 a 30. rokiem życia. Jest to odmiana depresji bardzo trudna do zdiagnozowania, chory może żyć z nią całe życie, a ani on ani jego bliscy mogą o tym nie wiedzieć. Przyczyną choroby mogą być czynniki biologiczne i genetyczne oraz liczne urazy na tle psychicznym, które miały miejsce w przeszłości związanych np. z brakiem poczucia bezpieczeństwa, czy nienależytą troskę o dziecko i dbanie o jego potrzeby [Kowalczyk i in., 2016, s. 37-38].
- depresja maskowana (atypowa)- jest to rodzaj depresji ukrytej, w której prawdziwy problem, jakim jest depresja, jest przysłonięty objawami somatycznymi np. bóle głowy, układu trawiennego – zaparcia, biegunki, kłopoty ze snem i jedzeniem, czy świąd skóry. Z tego powodu depresja maskowana często mylona jest z innymi chorobami [Kowalczyk i in., 2016, s. 38].
- depresja sezonowa – objawy tej choroby można zauważyć u osób od początku jesieni aż do wiosny, trwa 6 miesięcy. Do powstania jej przyczynia się zbyt mała ilość światła, dostępu do niego. W okresie wakacyjnym chory funkcjonuje normalnie, następuje poprawa jego nastroju [Kowalczyk i in., 2016, s. 36].
- depresja poporodowa - można ją zdiagnozować u kobiet, u których stan depresyjny utrzymuje się kilka tygodni po porodzie [Hammen. 2006, s. 29].
- depresja katatoniczna – zachowanie osoby chorej na ten rodzaj depresji odbiega od normalnego. Chory jest mało mówny lub niemy, potrafi pozostać bez ruchu dłuższy

czas. Innymi symptomami tej choroby jest negatywna postawa chorego wobec wykonania jakichkolwiek poleceń, lub wykonywanie przeciwnej czynności do zleconej. W ciężkim przypadku choroby, osoby takie mają problem z podstawowymi czynnościami, i potrafią spędzać godziny nie zmieniając nawet pozycji, jedynie wpatrując się w jeden punkt.

- Można wyodrębnić kilka błędów popełnianych przez pacjentów z depresją. Jest to: rozumowanie typu „wszystko albo nic” – myślenie w skrajnych kategoriach, albo całkowicie pozytywnych albo całkowicie negatywnych,
- wybiórcza uwaga – koncentrowanie się na negatywnych aspektach sytuacji, przy jednoczesnym pomijaniu pozytywnych stron,
- arbitralne wnioskowanie – wyciąganie wniosków na podstawie małej liczby przesłanek lub czynników lub przy ich całkowitym braku,
- nadmierne uogólnianie – wyciąganie ogólnego wniosku z jednego zdarzenia,
- personalizacja – bezpodstawne przypisywanie sobie odpowiedzialności za doświadczenia negatywne [Gałęcki i Szulc, 2018, s. 213].

Często jest tak, że pacjenci z zaburzeniami depresyjnymi sami sobie przypisują przyczyny porażek, a czynnikom niezależnym od nich – przyczyny sukcesów. Uważają, że zarówno kara, jak i nagroda są niezależne od dokonywanego przez nich wyboru. Wśród zmiennych osobowościowych w etiologii depresji neurotyczność ma duże znaczenie. Ta cecha osobowości związana jest ze zwiększoną wrażliwością na bodźce negatywne i zwiększoną podatnością do reakcji lękowych. Zatem możemy wyszczególnić profil osobowości sprzyjający depresji. Są to następujące cechy osobowości:

- nadmierna wrażliwość i troska o innych, o wrażliwość na odrzucenie,
- nadmierna krytyka samego siebie,
- nadmierna wrażliwość na niepowodzenie [Gałęcki i Szulc, 2018, s. 213].

Z objawami depresji związany jest spadek stężenia noradrenaliny i serotoniny. Występuje wzmożone przewodnictwo cholinergiczne, a aktywność dopaminergiczna może być osłabiona. Osłabione neuroprzekąźnictwo serotoninericzne leży u podłoża wzmożonej tendencji do zachowań agresywnych, co z kolei może prowadzić do prób samobójczych. Do najczęstszych zmian strukturalnych w mózgu pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi zalicza się: zmniejszenie objętości płatów czołowych, oczodołowej kory przedczołowej, przedniej części zakrętu obręczy, hipokampa i ciał migdałowatych. Stopniowo zmniejsza się objętość hipokampa w następstwie kolejnych epizodów depresji [Gałęcki i Szulc, 2018, s. 207-2018].

W terapii zespołów depresyjnych należy uwzględnić podmiotową i subiektywną perspektywę traumatyzującego doświadczenia wewnętrznego chorego, empatycznie wnikając w jego stan przeżyć. Powinniśmy starać się jak najlepiej zrozumieć obecną sytuację chorego, starając się jednocześnie małymi krokami współuczestniczyć w dokonującej się w nim zmianie obrazu siebie i świata. Należy także unikać takich sformułowań jak: „*Dasz radę!*”, „*Weź się ogarnij – ludzie mają gorzej*”, „*Idź do roboty – znaj sobie zajęcie!*” wystrzegając się tym samym bardzo optymistycznego nastawienia do chorego, gdyż może to obniżać jego samoocenę i wartość. Należy być cierpliwym, a także wyrozumiałym i niekiedy starać się po raz kolejny wysłuchać często powtarzaną historię chorego [Bilikiewicz i in., 2006, s. 99-100].

Ponadto w leczeniu zespołu depresyjnego, w zależności od jej patogenezы stosujemy inne metody biologiczne i psychologiczne - inna będzie w przypadku depresji somatogennej, a inna w przypadku depresji farmakogennej. Do biologicznych metod najczęściej stosowanych w leczeniu depresji stosuje się: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwyту zwrotnego serotoniny i noradrenainy, niektóre leki normotymiczne, np. sole litu stosuje się w depresji łagodnej lub umiarkowanej w chorobie afektywnej dwubiegunowej i w depresji lekoopornej. Istnieją także inne metody, takie jak: zabiegi elektrowstrząsowe czy pozaczaszkowa stymulacja elektromagnetyczna. Natomiast do psychologicznych metod leczenia depresji, najczęściej stosowanych w pracy z chorymi należy: psychoterapia wspierająca, kognitywno-behawioralna i interpersonalna, a także małżeńska lub rodzinna. Należy pamiętać, że psychoterapia jest uzupełniającą metodą leczenia u pacjentów z rozpoznaniem depresji, a dokonując wyboru leku należy rozważyć jego wszystkie objawy uboczne. Leczenie zespołu depresyjnego prowadzone jest ambulatoryjnie lub szpitalnie, jednak jeśli to możliwe najlepiej jest prowadzić ją w warunkach domowych. Na leczenie szpitalne powinniśmy zdecydować się, gdy występuje znaczne ryzyko samobójstwa, niekorzystne warunki środowiskowe lub konieczność monitorowania chorego, ze względu na choroby współistniejące czy interakcje lekowe [Bilikiewicz i in., 2006, s. 100-106].

Bibliografia:

1. Bilikiewicz A., Landowski J., Radziwiłłowicz P., *Psychiatria repetytorium*, Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.
2. Gałęcki P., Szulc A., *Psychiatria*, Edra Urban & Partner, Wrocław 2018.
3. Pełka-Wysiecka J., Samochowiec J., *Depresja – czy faktycznie różnicowana farmakoterapia*. Via Medica - Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Tom 3, nr 3, Szczecin 2014 .
4. Carson R. C., Butcher J. N., Mineka S., *Psychologia zaburzeń – człowiek we współczesnym świecie, Tom I*, GWP, Gdańsk 2006.
5. Kowalczyk K., Krajewska-Kułak E., Cybulski M., *Wybrane choroby cywilizacyjne XXI – Tom II*, red. K. Kowalczyk, E. Krajewska-Kułak, M. Cybulski, Uniwersytet
6. Medyczny w Białymstoku Wydział Nauk o Zdrowiu, Białystok 2016.
7. Hammen C., *Depresja*, przekład: M. Trzebiatowska, GWP, Gdańsk 2006.

Netografia:

8. <https://akademia.nfz.gov.pl/depresja-w-czasach-pandemii/> (dostęp: 16.03.21 r.).
9. <https://www.depresjaza.pl/rodzaje-depresji> (dostęp 16.03.21 r.).

4. WPLYW COVID-19 NA FUNKCJONOWANIE LUDZKIEGO MÓZGU

Aleksandra Pędracka

Uniwersytet Jagielloński

Wydział Biologii

Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych

E-mail: aleksandra.pedracka@student.uj.edu.pl

1. Wstęp

Wirus SARS-CoV-2, odpowiedzialny za wybuch pandemii COVID-19, znany jest głównie z ataku na układ oddechowy. Niemniej jednak gdy wraz z upływem czasu zaczęto szerzej badać skutki oraz patomechanizm infekcji okazało się, iż inne układy również są targetem wirusa. Utrata węchu i smaku jako wczesne symptomy zakażenia, stały się impulsem dla naukowców do szerszego zbadania zainfekowania układu nerwowego przez SARS-CoV-2. Z czasem u pacjentów z chorobą koronawirusową zaczęto obserwować m.in. bóle mięśni, bóle i zawroty głowy, zaburzenia funkcji poznawczych, udary, bezsenność i chroniczne zmęczenie, mające związek z jednoczesnym przebiegiem choroby. Zaburzenia neurologiczne w COVID-19 mogą być następstwem wielu czynników, najczęściej jednak są powiązane z toczącym się w organizmie zapaleniem ogólnoustrojowym oraz bezpośrednim przedostaniem się SARS-CoV-2 do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Częstymi powikłaniami po chorobie jest zespół long COVID oraz zaburzenia psychiczne. Badanie OUN u pacjentów z COVID-19 stanowi wyzwanie, ponieważ wiele zmian anatomicznych można zaobserwować dopiero pośmiertnie podczas autopsji, natomiast dostępne metody obrazowania okazują się niewystarczające. Lepsze poznanie patomechanizmu choroby oraz zrozumienie przyczyn poszczególnych symptomów pozwoli na szersze poznanie neuroinwazyjnego charakteru wirusa, co w przyszłości może przełożyć się na zwiększenie efektów leczenia oraz poprawę stanu psychicznego pacjentów.

2. Budowa wirusa oraz patomechanizm działania

SARS-COV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) wywołuje chorobę koronawirusową – COVID-19. Koronawirusy należą do rodziny *Coronaviridae*, rzędu *Nidovirales*, który dzieli się na 4 główne typy: α , β , γ , δ . 2019-nCoV należy do rodziny β - wirusów. Ich nazwa wywodzi się od glikoprotein, tworzących na osłonce wypustki, wyglądem przypominające koronę słoneczną.

Budowa wirusa jest charakterystyczna dla typowych koronawirusów. Jest to wirus osłonkowy, posiadający jednoliciowy kwas nukleinowy: +ssRNA. Budowa genomu charakteryzuje się 79,5% podobieństwem do genomu wirusa SARS-CoV.

Budują go cztery białka strukturalne: N - białko nukleokapsydu; M - białko błonowe; S - białko kolcowe oraz E - białko otoczki, a także szesnaście białek niestukturalnych: Nsp1-16. Najważniejszym białkiem jest białko S, które pozwala przedostać się do wnętrza komórki gospodarza. Białko S zbudowane jest z dwóch podjednostek - S1 oraz S2. Podjednostka S1 odpowiada za przyłączenie wirusa do receptora komórki, natomiast podjednostka S2 odpowiada za powstanie fuzji wirusa z komórką gospodarza.

Białko kolcowe wiąże się z receptorem ACE2 (receptor konwertazy angiotensyny 2), który stanowi główny cel wirusa po wnikięciu do organizmu. Co ważne - skutki wywołane COVID-19 w dużej mierze powiązane są z miejscem występowania receptora ACE2. Występuje on między innymi w sercu, nerkach, wątrobie, w płucach, a także w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Poza białkiem ACE2 istotnym elementem do zajścia endocytozy jest enzym seryna 2. Tak jak receptor ACE2 wiąże się z białkiem kolcowym, tak proteaza seryny 2 indukuje zajście procesu endocytozy. Po fuzji komórki gospodarza z wirusem do środowiska cytoplazmatycznego zostaje uwolniony materiał genetyczny (w tym przypadku RNA), zachodzi synteza poliprotein oraz transkrypcja z translacją. Syntetyzowane są białka strukturalne, w skutek czego zachodzi utworzenie nowego wirionu.

3. Neurologiczne objawy infekcji COVID-19

Według WHO choroba koronawirusowa wywołuje indywidualne symptomy u chorych, w zależności od między innymi: wieku oraz obecności chorób współistniejących. Najczęstszymi objawami zakażenia są: gorączka, kaszel, zmęczenie oraz utrata węchu i smaku. Ostatni wymieniony objaw związany jest z przedostaniem się wirusa do mózgu, lecz kwestia ta zostanie szerzej opisana w dalszej części tej pracy. Objawy neurologiczne mogą wystąpić samodzielnie - bez wystąpienia symptomów grypopodobnych lub poprzedzając je. Mogą one także pojawić się wraz z rozwojem choroby. Mają one związek z zainfekowaniem OUN, obwodowego układu nerwowego oraz układu mięśniowo szkieletowego.

Jak już zostało wspomniane – hyposmia, anosmia oraz zaburzenia smaku należą do najczęściej występujących symptomów COVID-19, związanych z zakażeniem układu nerwowego. Równie często występują bóle idiopatyczne – w tym bóle mięśni i stawów. Występują one w dość szerokiej rozbieżności - od 3,6% do 64% pacjentów. Podłoże patofizjologiczne bólu może mieć związek z toczącym się w organizmie stanem zapalnym, w tym z burzą cytokinową. Co więcej, u osób chorych, cierpiących z powodu bólu mięśni zaobserwowano podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej i kinazy kreatynowej. Do grupy symptomów związanych z bólem zaliczyć można bóle głowy, które również należą do najczęstszych objawów COVID-19. Wraz z rozwojem infekcji do zwykłego bólu głowy dochodzą objawy podobne jak w przypadku migreny – światłowstręt oraz sztywność karku. Ponadto symptomami COVID-19 może być mgła mózgowa, splątanie, zawroty głowy i dezorientacja, trudność w wyrażaniu myśli i upośledzenie koncentracji, słaba pamięć i spowolnienie poznawcze – zmiany te mają związek ze zmianami strukturalnymi w istocie białej.

Do innych objawów można zaliczyć udar niedokrwienny, który jest najczęstszym objawem neurologicznym związanym z COVID-19 stwierdzanym podczas neuroobrazowania hospitalizowanych pacjentów. Najczęściej występuje on w towarzystwie chorób współistniejących, a mianowicie cukrzycy typu 2 lub nadciśnienia. Spowodowany jest stanem nadkrzepliwości wywołanym przez SARS-CoV-2. U takich pacjentów zaobserwowano podwyższony poziom D-dimerów.

SARS-CoV-2 poprzez atakowanie nerwów czaszkowych może powodować osłabienie mięśni twarzy oraz ataksję czuciową.

4. Mechanizm ataku układu nerwowego przez SARS-CoV-2

Istnieją cztery prawdopodobne mechanizmy, które mogą odpowiadać za patologiczny wpływ SARS-CoV-2 na OUN. Pierwszy z nich odnosi się do zapalenia ogólnoustrojowego, drugi do bezpośredniego powodowania wirusowego zapalenia mózgu, trzeci do dysfunkcji narządów obwodowych oraz czwarty związany ze zmianami naczyniowo – mózgowymi. Jednak w większości przypadków skutki choroby są połączeniem powyższych.

Jak już zostało wspomniane – do zakażenia komórki gospodarza ważnym elementem jest występowanie na jej powierzchni receptora ACE2. U ludzi receptory te ulegają szerokiej ekspresji w nabłonku dróg oddechowych, nefronach, w komórkach jelita cienkiego, mięszu płuc, śródbłonku naczyniowym oraz w całym OUN, w tym w neuronach, astrocytach, oligodendrocytach, komorach, mózdku i opuszkach węchowych. SARS-CoV-2 ma zatem duży potencjał do zakażenia neuronów i komórek glejowych występujących w całym OUN, co czyni go wirusem neuroinwazyjnym.

Białko koronawirusa – ORF3a indukuje aktywność inflamosomu NLRP3, w związku z czym osoby zakażone mają zaktywowany dany inflamasom. Ta aktywacja i wynikająca z niej zwiększona aktywność prozapalnych szlaków odpornościowych może mieć negatywny wpływ na homeostazę i funkcjonowanie mózgu. Wniosek ten oparty jest nie tylko na dowodach epidemiologicznych, ale także na eksperymentach, które wykazały, że ogólnoustrojowa aktywacja NLRP3, w której pośredniczy inflamasom, niekorzystnie wpływa na funkcje immunologiczne w mózgu, a tym samym powoduje patologiczną akumulację peptydów związanych z neurodegeneracją, takich jak amyloid β . Włókna amyloidowe mogą indukować ekspresję interferonu oraz zaangażowane są we wrodzoną odpowiedź immunologiczną. W następstwie aktywowany jest mikroglej. Wynika z tego, iż COVID-19 przyczynia się do neurodegeneracji i zwiększa ryzyko wystąpienia w przyszłości choroby alzheimera.

SARS-CoV-2 może dostać się do OUN dwiema drogami. Pierwsza z nich polega na mechanizmie wstecznego transportu aksonalnego przez płytkę sitową z udziałem białek motorycznych nerwów czuciowych i węchowych. Co więcej, na opuszkach węchowych ulegają ekspresji receptory ACE2, w związku z czym – ta droga bezpośrednio związana jest z anosmią.

Kolejna droga wiąże się z zakażeniem ogólnoustrojowym i ma ona związek z rozszczelnieniem bariery krew – mózg (BBB). Na fizjologiczne działanie BBB wpływają między innymi komórki odpornościowe (makrofagi, leukocyty okołonaczyniowe, mikroglej). Burza cytokin, tocząca się w organizmie, powstała po zakażeniu SARS-CoV-2 powoduje zaburzenie funkcjonowania BBB. Na integralność bariery wpływ ma m.in. IL-6 (interleukina 6), która obniża poziom adheryn śródbłonkowych i białek, tworzących ściśle połączenia - zwiększając w ten sposób przepuszczalność okołokomórkową śródbłonka mikronaczyniowego. W OUN IL-6 wydzielana jest głównie przez astrocyty i mikroglej. Na tej podstawie uważa się, iż podwyższenie IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z COVID-19 może wskazywać na dysfunkcję BBB. Z powodu utraty integralności BBB, komórki śródbłonka i astrocyty upośledzają zdolność zapobiegania infiltracji mózgu przez komórki odpornościowe. Jednocześnie komórki odpornościowe są w stanie przenikać przez barierę, prawdopodobnie atakując komórki mózgowe, w tym neurony. Wynikający z tego proces neurozapalny może spowodować uszkodzenie funkcji mózgu. Istnieją trzy główne

mechanizmy, dzięki którym wirus może przenikać przez BBB: migracja przezkomórkowa, migracja parakomórkowa i strategia „konía trojańskiego”. Podczas migracji przezkomórkowej wirusy atakują komórki śródbłónka gospodarza, aby przekroczyć BBB. Podczas migracji międzykomórkowej wirusy atakują ściśle połączenia utworzone przez komórki śródbłónka BBB. Podczas strategii konía trojańskiego wirus zostaje pochłonięty przez fagocytyjące komórki, takie jak neutrofile i makrofagi.

5. Patomorfologia

Badania anatomiczne wykazały u pacjentów z COVID-19 statystycznie istotne, obustronne zwiększenie objętości istoty szarej w korze węchowej, hipokampie, wyspie, lewym zakręcie Heschla i prawym zakręcie obręczy. Utrata węchu spowodowana zakażeniem SARS-CoV-2 skutkowała utratą stymulacji, a w efekcie – zmniejszeniem objętości kory węchowej. U wyleczonych pacjentów wykryto mikrouszkodzenia, głównie w centralnej korze węchowej oraz istocie białej w prawej półkuli. Powstałe uszkodzenia w tych obszarach mogą mieć związek z utrzymującym się stanem long COVID.

U pacjentów, którzy zmarli po ciężkich powikłaniach związanych z COVID-19 wykazano metodami immunohistochemicznymi obecność białka S wirusa w neuronach korowych oraz komórkach śródbłónka. U jednego z pacjentów rozpoznano encefalopatię i liczne mikrókrwawienia. Obecność białek wirusa stwierdzono także w miejscach, w których uszkodzona tkanka miała związek z występowaniem mikróudarów niedokrwiennych w podkorowej istocie białej.

Zwyrodnienia tkanki nerwowej pojawiające się po dłuższym upływie czasu, np. w wyniku long COVID, nie zostały jeszcze dokładnie zbadane i opisane.

6. Long Covid i Neurocovid

Long-COVID lub zespół pocovidowy charakteryzuje się długotrwałym utrzymywaniem się skutków choroby, nawet do kilku miesięcy. Do najczęstszych objawów należą przewlekłe zmęczenie, duszność, upośledzenie węchu i smaku. Objawy mogą także obejmować zaburzenia poznawcze i psychiczne – mgła mózgowa, problemy z pamięcią i koncentracją, splątanie. Long COVID może mieć także związek z depresją i stanami lękowymi, obecnymi po przechorowaniu choroby koronawirusowej. Ponadto do skutków long COVID zalicza się także kaszel, bóle w klatce piersiowej, bóle mięśni i stawów, bóle i zawroty głowy.

Long COVID może być spowodowany uszkodzeniem tkanek oraz toczącym się w organizmie chronicznym stanem zapalnym. Do przyczyn można zaliczyć także dysfunkcję limfocytów T (mechanizm ten przypomina patofizjologię chorób autoimmunologicznych). Autopsje zmarłych pacjentów wykazały, że nacieki w płucach i innych narządach zawierały jeden z kluczowych mediatorów reakcji immunologicznej, tj. limfocyty T CD8+. W związku z tym, iż tarczyca jest narządem powiązanym z autoimmunizacją indukowaną przez limfocyty T – dysfunkcja tarczycy może odgrywać ważną rolę w patofizjologii long COVID.

COVID-19 może powodować limfopenię, która wywołuje hiperzapalenie. Zwiększone poziomy czynn timerów prozapalnych – takie jak IL-6 oraz D-dimery oraz limfopenia łączą się z zespołem pocovidowym.

NeuroCovid jest skalą zaproponowaną przez Stefano Pallanti et.al. Poszczególne etapy zostały utworzone w oparciu o analizę potencjalnych mechanizmów, zaangażowanych w neurologiczne objawy SARS-CoV-2. Poniżej przedstawiono daną skalę:

- „Etap I NeuroCovid: Zakres wiązania SARS-Cov2 z receptorami ACE2 jest ograniczony do komórek nabłonka nosa i żołądka. Burza cytokinowa aktywowana przez wirusa pozostaje niska i kontrolowana. Pacjenci mogą cierpieć z powodu upośledzenia węchu lub smaku.
- Etap II NeuroCovid: SARS-Cov2 aktywuje silną odpowiedź immunologiczną z wysokim poziomem cytokin, co w konsekwencji zwiększa poziom ferrytyny, białka C-reaktywnego i D-dimerów. Wynikający z tego stan nadkrzepliwości wyzwała tworzenie się skrzepów krwi i w ten sposób pacjenci mogą doświadczać udarów, z powodu okluzji tętnic lub zakrzepicy żyłnej. Może dojść do uszkodzenia nerwów czaszkowych, nerwów obwodowych i/lub mięśni.
- Etap III NeuroCovid: Burza cytokinowa SARS-Cov2 uszkadza barierę krew-mózg i powoduje infiltrację czynników zapalnych i cząstek wirusowych w środowisku OUN. Powstały obrzęk i uszkodzenie mózgu prowadzą do encefalopatii i/lub drgawek. Wirus zajmuje większą część receptorów ACE2, wzrasta poziom angiotensyny II. Zwiększa to ryzyko wystąpienia krwotoku wewnątrzczaszkowego.”

7. Psychologiczne skutki choroby

Podczas pandemii COVID-19 od początku dużo uwagi poświęcono zdrowiu psychicznemu. Początkowo miało to związek z zakłóceniem codziennego trybu życia (ogłoszeniem ogólnospołecznej izolacji), natomiast z czasem dochodziły nowe stresory, tj. sytuacja gospodarcza, brak dostatecznej wiedzy na temat SARS-CoV-2, starty finansowe, przedłużająca się kwarantanna. Powodowało to gniew, dezorientację i frustrację w populacji masowej. W pracy Shin Jie Yong zbadano reakcje psychologiczne w początkowym etapie epidemii. Stwierdzono, że 53,8% osób badanych oceniło psychologiczny wpływ epidemii jako umiarkowany lub ciężki, 16,5% zgłosiło umiarkowane lub ciężkie objawy depresyjne, a 28,8% umiarkowane lub ciężkie objawy lękowe. Z czasem zaczęto także zwracać uwagę na stan psychiczny osób chorych. Izolacja, połączona z brakiem kontaktu z bliskimi, świadomość nieznanej choroby i niepewność odnośnie leczenia, pobyt w szpitalu powodowały niestabilność psychiczną. Do najczęstszych skutków izolacji zaliczono: depresję, zaburzenia lękowe, zaburzenia nastroju, objawy stresu pourazowego, zaburzenia snu, panikę, stygmatyzację, niską samoocenę. Na dodatkowy dystres narażeni byli pacjenci z ograniczonym dostępem do usług opieki zdrowotnej lub ci, którzy cierpieli z powodu wcześniej istniejących schorzeń.

Z negatywnymi skutkami choroby koronawirusowej wiąże się także podwyższony poziom kortyzolu, spowodowany stresem oraz długotrwała aktywacja osi HPA, obniżająca odporność organizmu.

8. Podsumowanie

Wirus SARS-CoV-2 atakuje układ nerwowy, powodując jedno z głównych symptomów choroby koronawirusowej. Istotne w patomechanizmie jego działania jest białko S, umożliwiające atak na komórki gospodarza i w następstwie syntezę nowych wirionów. Do

skutków zakażenia OUN można zaliczyć zaburzenia węchu i smaku, szeroko pojęte upośledzenie funkcji poznawczych, udary, epilepsję, a także bóle głowy, mięśni, stawów, uszkodzenia układu nerwowego. U niektórych pacjentów w skutek choroby może wystąpić między innymi: zespół long COVID, obniżenie nastroju, zaburzenia depresyjne, zaburzenia snu. Dalsze badania w kontekście wpływu choroby koronawirusowej na układ nerwowy mogą przynieść nowe możliwości w kwestii leczenia skutków neurologicznych oraz poprawy jakości życia pacjentów z long COVID. Badania te mogą być także przydatne w kwestii poszerzania wiedzy, dotyczącej chorób zakaźnych, a także szczepień oraz ich pozytywnych skutków.

Bibliografia:

1. Uversky, V. N. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection reaches the human nervous system: How? *J. Neurosci. Res.* 99, 750–777 (2021).
2. Moreno, C. *et al.* How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *The Lancet. Psychiatry* 7, 813 (2020).
3. Yong, S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis. (London, England)* 53, 1 (2021).
4. Fotuhi, M., Mian, A., Meysami, S. & Raji, C. A. Neurobiology of COVID-19. *J. Alzheimers. Dis.* 76, 3 (2020).
5. Tsatsakis, A. *et al.* SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: An integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. *Food Chem. Toxicol.* 146, 111769 (2020).
6. Alam, S. B., Willows, S., Kulka, M. & Sandhu, J. K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 may be an underappreciated pathogen of the central nervous system. *Eur. J. Neurol.* 27, 2348–2360 (2020).
7. Zhang, J. *et al.* Anti-IL-6 neutralizing antibody modulates blood-brain barrier function in the ovine fetus. *FASEB J.* 29, 1739–1753 (2015).
8. Briguglio, M. *et al.* Disentangling the Hypothesis of Host Dysosmia and SARS-CoV-2: The Bait Symptom That Hides Neglected Neurophysiological Routes. *Front. Physiol.* 0, 671 (2020).
9. Uversky, V. N. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection reaches the human nervous system: How? *J. Neurosci. Res.* 99, 750–777 (2021).
10. Sungnak, W. *et al.* SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* 26, 681–687 (2020).
11. Yang, L. *et al.* A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids. *Cell Stem Cell* 27, 125–136.e7 (2020).
12. Cantuti-Castelvetri, L. *et al.* Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science (80-.).* 370, (2020).
13. Coolen, T. *et al.* Early postmortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors. *Neurology* 95, e2016–e2027 (2020).
14. Cakir, B. *et al.* Engineering of human brain organoids with a functional vascular-like system. *Nat. Methods* 16, 1169–1175 (2019).
15. Daniels, B. P. *et al.* The Nucleotide Sensor ZBP1 and Kinase RIPK3 Induce the Enzyme

- IRG1 to Promote an Antiviral Metabolic State in Neurons. *Immunity* 50, 64-76.e4 (2019).
16. Daly, J. L. *et al.* Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science* (80-.). 370, 861–865 (2020).
 17. Bullen, C. K. *et al.* Infectability of human BrainSphere neurons suggests neurotropism of SARS-CoV-2. *ALTEX* 37, 665–671 (2020).
 18. Heneka, M. T., Golenbock, D., Latz, E., Morgan, D. & Brown, R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Res. Ther.* 12, (2020).
 19. Solomon, I. H. *et al.* Neuropathological Features of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 383, 989–992 (2020).
 20. De Felice, F. G., Tovar-Moll, F., Moll, J., Munoz, D. P. & Ferreira, S. T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends Neurosci.* 43, 355–357 (2020).
 21. Baig, A. M. & Sanders, E. C. Potential neuroinvasive pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the spectrum of neurological deficit seen in coronavirus disease-2019 (COVID-19). *J. Med. Virol.* 92, 1845–1857 (2020).
 22. Pallanti, S., Grassi, E., Makris, N., Gasic, G. P. & Hollander, E. Neurocovid-19: A clinical neuroscience-based approach to reduce SARS-CoV-2 related mental health sequelae. *J. Psychiatr. Res.* 130, 215 (2020).
 23. SS, M. & IH, S. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? *Neurosci. Lett.* 742, (2021).

Wykaz stron internetowych:

24. https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1

5. DLACZEGO HOSPITALIZACJA NIE JEST JEDYNĄ ODPOWIEDZIĄ NA COVID-19. O DŁUGOTRWALYCH POWIKŁANIACH ZAKAŻENIA WIRUSEM SARS-COV-2

Krzysztof Przeorski, Marcin Dereziński, Mateusz Mendowski

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wydział medyczny, kierunek lekarski

ul. Wybrzeże Ludwika Pasteura 1

50-345 Wrocław

Email: krzysztofprzeorskimail@gmail.com

1. Wstęp

Pierwsze doniesienia dotyczące wirusa wywołującego chorobę zakaźną COVID-19 pochodzą z chińskiego miasta Wuhan z grudnia 2019 r. Został on nazwany SARS-CoV-2 [47]. Dynamiczny wzrost ilości zakażeń wirusem oraz szybkość rozprzestrzeniania się go do innych krajów doprowadziły do ogłoszenia 11 marca 2020r. pandemii COVID-19 przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) [52]. Wraz z upływem czasu, informacji o nowym wirusie ciągle przybywa, a spośród nich na szczególne wyróżnienie zasługują te związane z wpływem COVID-19 na zdrowie ludzi. Aktualnie wiadomo, że zakażenie wirusem SARS-CoV-2 może skutkować nie tylko ostrą niewydolnością oddechową, sepsą i wstrząsem septycznym czy niewydolnością wielonarządową, prowadzącymi często do zgonu pomimo hospitalizacji, ale może również prowadzić do licznych późnych powikłań diagnozowanych po wyzdrowieniu [48;49;53].

2. Materiały i metody

W artykule wykorzystane zostały materiały dostępne w serwisach PubMed i Google Scholar (wyniki wyszukiwania słów takich jak: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „powikłania COVID-19”, „objawy COVID-19”, „COVID-19 hospitalizacja”, „Long-Covid”, „Covid complications”, „Covid work”, „Neurological complications of Covid”, „Psychiatric complications of covid”, w języku polskim angielskim i niemieckim). Dokonano również przeglądu informacji dostępnych na stronach organizacji związanych ze zdrowiem, takich jak World Health Organization oraz Centres for Disease Control and Prevention (CDC), American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation i British Thoracic Society.

Celem niniejszej pracy był przegląd i przedstawienie doniesień naukowych dotyczących konsekwencji zdrowotnych zakażenia wirusem SARS-CoV-2 zarówno tych związanych z koniecznością leczenia w warunkach szpitalnych, jak i powikłań długofalowych.

3. Wyniki wyszukiwania i dyskusja

3.1. COVID-19 – droga zakażenia i objawy

Do zakażenia wirusem SARS-CoV-2 dochodzi poprzez inhalację wydzielin oddechowych osoby zakażonej, które zawierają wirusa, bądź też ich kontakt z oczami

lub błonami śluzowymi jamy ustnej i nosowej [50]. Wirus wnika do komórek ludzkiego organizmu przez łączenie się z receptorem dla konwertazy angiotensyny II [26].

Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 może przebiegać z różną ciężkością, od najłżejszych postaci z łagodnymi objawami oddechowymi aż do ciężkich niewydolności oddechowych, wymagających hospitalizacji i tlenoterapii, a nawet wentylacji mechanicznej.

Pierwsze objawy choroby mogą pojawić się 2-14 (średnio 5-6) dni od zakażenia wirusem i mogą obejmować np.: gorączkę, dreszcze, kaszel, utratę węchu lub smaku, ogólne zmęczenie, bóle mięśniowe, ból głowy. Wśród poważnych objawów, z którymi niezwłocznie należy skierować się do lekarza należy wymienić: trudności w oddychaniu, ból lub uczucie ucisku w klatce piersiowej, splątanie, błądność lub zasinienie skóry, ust, paznokci [51].

3.2. Hospitalizacja w COVID-19

Podobnie jak sytuacja epidemiczna na świecie ulegała zmianom, równolegle zmieniały się strategie terapeutyczne walki z zakażeniem, dlatego też odsetek hospitalizacji pacjentów z COVID-19 w piśmiennictwie różni się w zależności od regionu i czasu obserwacji. Dobrym przykładem są Niemcy, gdzie w kwietniu 2020 roku odsetek chorych hospitalizowanych wynosił 20%, natomiast w styczniu 2021 roku wyniósł on 7% [23].

Konieczność leczenia na oddziale intensywnej terapii, ze względu na ciężki przebieg COVID-19 dotyczy 19,4% pacjentów hospitalizowanych z jego powodu [5]. Podobne wartości, bo szacowane na konieczność hospitalizacji 20% zakażonych, potwierdza inne, niezależne badanie, oparte na analizie 33 prac obejmujących łącznie ponad 13 tysięcy infekcji wirusem SARS-CoV-2 [27]. Warto zwrócić uwagę, że według niektórych opracowań od pojawienia się pierwszych objawów choroby do przyjęcia pacjenta do oddziału intensywnej terapii mija średnio 10 dni [23].

W grupie osób hospitalizowanych śmiertelność szacuje się na ok. 17%, jednak po wyłączeniu z tej grupy przypadków leczonych na oddziałach intensywnej terapii, dla których śmiertelność wynosi aż 40,5%, spada ona do 11,5% [27;29].

Spośród pacjentów leczonych w warunkach szpitalnych na wyszczególnienie zasługuje grupa pacjentów wymagających zastosowania technik sztucznej wentylacji. Stanowi ona bowiem około 14-17% wszystkich pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19. Średnio każdy z tych pacjentów wentylowany był przez 13,5 dnia. Zaobserwowano, że średni czas stosowania wentylacji mechanicznej wynosi 3,6 dnia dla chorych wentylowanych nieinwazyjnie i 17,1 dnia dla chorych, u których wentylacja nieinwazyjna nie odniosła oczekiwanych rezultatów, w związku z czym musieli być wentylowani z użyciem technik inwazyjnych.

W kilku opracowaniach zwrócono szczególną uwagę na problem zwiększonej śmiertelności pacjentów wentylowanych mechanicznie. Jednym z nich jest duże niemieckie badanie, stworzone w oparciu o analizę 10 tys. przypadków. Obliczone w nim odsetki śmiertelności w poszczególnych grupach wynosiły odpowiednio: dla wszystkich hospitalizowanych - 22%, dla hospitalizowanych bez wentylacji mechanicznej - 16%, a dla hospitalizowanych wentylowanych mechanicznie - 53% [19;29].

Coraz częściej zwraca się uwagę, że ostra infekcja COVID-19 wymagająca hospitalizacji nie jest jedynym problemem dotyczącym osób zakażonych wirusem. W renomowanym „Nature” można znaleźć artykuł, którego autorzy wskazują na zwiększone

ryzyko zgonu w ciągu 6 miesięcy od wyzdrowienia. Szacują, że w ciągu pół roku dochodzi do 8 dodatkowych zgonów na każdy 1000 ozdowieńców, zaś w grupie pacjentów, u których konieczne było leczenie w warunkach szpitalnych statystyka ta wzrasta nawet do 29. Naukowcy zwracają uwagę, że prezentowany wzrost śmiertelności po przebyciu COVID-19 może mieć związek z ciężkością przebytej choroby, dlatego był on wyższy w grupie pacjentów po hospitalizacji. Sami autorzy wskazują jednak, że mechanizm odpowiedzialny za pojawianie się późnych powikłań w tym okresie nie został jeszcze dokładnie poznany [2].

3.3. „Long-COVID” i niepełnosprawność

O ile nie ma na razie jednoznacznej i oficjalnej definicji, to klinicyści używają pojęcia „Long-COVID” dla zbiorczego określenia na utrzymujące się przez tygodnie lub miesiące objawy po przechorowaniu i wyzdrowieniu wynikające z zakażenia wirusem SARS-CoV-2 [35]. Należy podkreślić, iż symptomy występujące w „Long-COVID” mogą pojawiać się jako zupełnie nowe i nie muszą być typowym przedłużeniem objawów z czasu ostrej infekcji. Wydaje się również, iż „Long-COVID” może wystąpić także u pacjentów, którzy przebyli chorobę bezobjawowo [11]. Do najczęstszych objawów należą: przewlekłe zmęczenie, kaszel, trudność w koncentracji tzw. mgła covidowa, bóle mięśni, bezsenność, bóle głowy, biegunka, zaburzenia odczuwania smaku i węchu [1;13;17;35]. Kolejnym częstym objawem „Long-COVID” są bóle mięśniowe, a także bóle stawów, brzucha i jąder. Jednym z prawdopodobnych mechanizmów powstawania wyżej wymienionych powikłań jest długotrwałe unieruchomienie, sedacja oraz mechaniczna wentylacja [21].

Zjawisko „Long-COVID” zostało zaobserwowane już podczas wybuchu pandemii w Wuhan, a następnie było wielokrotnie podnoszone w różnych mediach społecznościowych, takich jak Twitter czy Instagram pod hasztagiem #LongCovid co skłoniło naukowców do pochylenia się nad tym zagadnieniem [8]. Użytkownicy wspomnianych platform opisywali swoją długą i zazwyczaj niepełną rekonwalescencję a także występowanie wyżej wymienionych objawów. Już dane z Włoch z kwietnia i maja 2020 roku wskazywały, iż tylko 13% pacjentów po 60 dniach od zakończenia hospitalizacji było zupełnie wolnych od objawów. Ponad połowa pacjentów miała trzy lub więcej objawów, z czego najczęstszymi były: zmęczenie, pogorszenie jakości życia, duszność, bóle stawów i klatki piersiowej [9].

Do głównych czynników ryzyka wystąpienia „Long-COVID” należy: płeć żeńska, zaawansowany wiek, podwyższone markery stanu zapalnego takie jak interleukina-6, prokalcytonina czy troponiny, oraz ciężki przebieg ostrej choroby i konieczność hospitalizacji, w szczególności na oddziale intensywnej terapii [18;44].

Patofizjologia wydaje się być złożona, choć nie jest do końca poznana. Najprawdopodobniej nakładają się na nią takie czynniki jak burza cytokinowa i wywołane przez nią zapalenie i uszkodzenie tkanek organów, długa hospitalizacja a nawet samo leczenie oraz skutki uboczne stosowanych leków. Badacze wskazują również na fakt, iż gorszy stan psychiczny i jego pogorszenie przez trudne przeżycia psychiczne oraz stres związany z ciężkim przebiegiem COVID-19 może mieć wpływ na utrzymywanie się symptomów [44].

Jedno z badań wykazało, iż nawet 50% pacjentów dotkniętych „Long-COVID” skarży się na głębokie zmęczenie. Jest ono problemem wieloaspektowym, na który nakładają się komponenty pulmonologiczne, psychiczne oraz neurologiczne [18]. Nie wykazano związku pomiędzy ciężkością zakażenia, ilością cytokin pozapalnych i populacjami komórek układu

odpornościowego a wystąpieniem zmęczenia związanego z chorobą. Na podstawie metaanaliz określono że dotyczy ono 34-46% chorych i trwa średnio 10 tygodni od początku choroby. Pacjenci u których zdiagnozowano depresję przed zachorowaniem na COVID-19 zgłaszają zmęczenie o większym natężeniu [43].

W świecie wirusów nie jest to nowość - często notuje się je po przebyciu zakażenia wirusami EB, Infuena, Ebola, Cocksackie, SARS czy MERS. [4] W tym przypadku należy również wykluczyć inne choroby, które przebiegają ze zmęczeniem takie jak anemia, niedoczynność kory nadnerczy, przewlekłą chorobę nerek czy niedoczynność tarczycy [15]. Przewlekłe zmęczenie może być również objawem depresji [36].

Dużym problemem u ozdowieńców, którzy wymagali hospitalizacji jest niepełnosprawność, wyrażająca się w znaczącym ograniczeniu możliwości wykonywania codziennych zajęć [25]. Wskaźniki DALY, określający łącznie lata życia stracone wskutek przedwczesnej śmierci oraz niepełnosprawności, jasno wskazują na problem niepełnosprawności po COVID-19 [12].

Aż 86.2% pacjentów uznawała się za łagodnie lub ciężko niezdolnych do pracy. Tylko 27.3% pacjentów dotkniętych problemem długiego covidu pracowało tyle samo, co przed zakażeniem. Wśród przyczyn pacjenci wymieniają przewlekły ból, duszności i zmęczenie [21]. Niejednokrotnie podkreśla się o gospodarczych i finansowych skutkach lockdownów [32], niemniej należy zaznaczyć, iż pacjenci po hospitalizacji lub dotknięci problemem „Long-COVID” zdecydowanie częściej muszą porzucić pracę zarobkową lub nie są w stanie do niej wrócić [10]. Nawet jedna trzecia ozdowieńców może nie wrócić do pracy z powodu chronicznego zmęczenia. [43]

National Center for Health Statistics zapowiedziało, iż od 1 października wprowadzi do systemu ICD-10 [45] nową jednostkę - *Post COVID-19 condition unspecified* co w wolnym tłumaczeniu znaczy „stan po przebyciu COVID-19”.

3.4. Pulmonologiczne powikłania COVID-19

Dane z Egiptu wskazują, że pacjenci, którzy byli hospitalizowani z powodu covid-19 często skarżą się na powikłania pulmonologiczne takie jak trudności w oddychaniu czy duszność. To samo badanie podniosło problem występowania zwłóknienia płuc po przebytych zakażeniu [3].

Zarówno badania fizykalne jak i obrazowe wskazują na liczne powikłania pulmonologiczne. W przypadku tomografii komputerowej część pacjentów wykazuje takie nieprawidłowości jak obraz mleczonej szyby czy też inne, śródmiąższowe nieprawidłowości. Czynniki predysponującymi są między innymi: hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii, wentylacja mechaniczna oraz długi pobyt szpitalny [40] a także otyłość [18]. W badaniach wykazano, że o ile biomarkery zapalenia znacznie spadają z upływem czasu, o tyle oznaki uszkodzenia płuc pozostają dłużej, a wysokie poziomy biomarkerów pozytywnie korelują z występowaniem powikłań. Wykazano również, iż biomarkery zwłóknienia płuc pozostają podniesione nawet po 6 miesiącach [39][44]. Nawet 52% pacjentów, którzy wymagali hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii miało pogorszoną funkcję płuc [35].

British Thoracic Society w swoich wytycznych proponuje, aby pacjenci, którzy byli przyjęci do szpitala i wymagali tlenoterapii mieli wykonanie RTG klatki piersiowej po 12 tyg.

od wypisu. W razie nieustąpienia zmian radiologicznych zalecane jest wykonanie pełnego badania funkcji płuc, przeprowadzenie echokardiogramu oraz test 6-minutowego marszu [46].

3.5. „Long-COVID” u dzieci

O ile dzieci przechodzą zakażenie rzadko w sposób ciężki, o tyle zaniepokojenie badaczy budzą ewentualne długofalowe skutki omawianej choroby. Wydaje się, iż omawiany wcześniej „Long-COVID” dotyczy również dzieci. Przypadki ze Szwecji wskazują na objawy takie jak zmęczenie, ból w klatce piersiowej czy duszność. Nawet co czwarte dziecko, które wymagało hospitalizacji, prezentuje objawy „Long-COVID”, a co dziesiąte wskazuje na objawy pochodzące z więcej niż jednego organu [33].

W przypadku dzieci zauważono występowanie PIMS (Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2) będącego najprawdopodobniej związanym ze wcześniejszym zakażeniem SARS-CoV-2 [34]. PIMS rozwija się od 2 do 6 tygodni po zakażeniu. Na PIMS składają się: ból brzucha, biegunka, wymioty, wysypka zapalenie mięśnia sercowego, długa gorączka, limfopenia oraz wysokie markery stanu zapalnego, zapalenie spojówek [7;22].

3.6. Neuropsychiatryczne powikłania COVID-19

Na podstawie badań powikłania neurologiczne COVID-19 dotyczą 36.4% chorych. Wśród nich najczęściej występują ból głowy, zawroty głowy, ilościowe zaburzenia świadomości, ageuzja (utrata smaku), anosmia (utrata węchu), bóle mięśniowe oraz zmęczenie. Szansa na wystąpienie tych objawów rośnie wraz ze stopniem ciężkości zakażenia [28].

Retrospektywne badanie kohortowe, przeprowadzone rok później potwierdziło zapadalność na choroby neurologiczne lub psychiatryczne na poziomie 33.62%, a dla chorych uprzednio przyjętych na oddział intensywnej terapii 46.42%. Dla poszczególnych jednostek chorobowych autorzy określili zapadalność (wartości w nawiasach dotyczą pacjentów hospitalizowanych na oddziale intensywnej terapii): 0.56% (2.66%) krwawienie wewnątrzczaszkowe; 2.10% (6.92%) udar krwotoczny mózgu; 0.11% (0.26%) parkinsonizm; 0.67% (1.74%) ośpienie; 17.39% (19.15%) zaburzenia lękowe; 1.4% (2.77%) psychozy. Większość opisanych przez badaczy chorób posiadała współczynnik ryzyka większy dla COVID-19 niż dla innych zakażeń układu oddechowego [41].

Ból głowy występował u wszystkich pacjentów na różnym etapie choroby w badaniach. Jego charakterystyka była podobna do migreny i ustępowała w okresie 2 tygodni. Ból głowy może być jednym objawem COVID-19, który bywa lekceważony przez pacjentów nieprezentujących innych symptomów [42].

Zaburzenia smaku dotyczą 88% chorych; zaburzenia węchu 85.6% i wyprzedzają w 11.8% przypadków inne symptomy COVID-19. Powrót węchu wśród chorych z anosmią wystąpił u 67.8% w przeciągu pierwszych 8 dni od wyzdrowienia. Należy zaznaczyć, że zaburzenia zdolności do odczuwania węchu nie były spowodowane zmniejszoną drożnością przewodów nosowych [24].

Zjawisko to tłumaczy się zdolnością wirusa do przenikania do mózgu przez opuszkę węchową i możliwości szybkiego rozprzestrzenienia się transneuronalnie. Autorzy wykazali,

iż w przeciągu 60-66h od zakażenia antygen SARS-CoV-2 występował w największym stężeniu właśnie w opuszcze węchowej [31].

Inne badanie wykazało natomiast, że anosmia spowodowana jest wnikaniem wirusa do komórek podporowych nabłonka węchowego oraz pericytów opuszki, a nie do neuronów [6].

COVID-19 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem udaru [20] i ma poważne konsekwencje we wszystkich grupach wiekowych. Zaawansowany wiek, współwystępowanie innych chorób i duży stopień upośledzenia układu oddechowego z powodu COVID-19 wiąże się z dramatycznie wysoką śmiertelnością u pacjentów z udarem [14].

Po zakończonej hospitalizacji z powodu COVID-19, po 3 miesiącach u 34% chorych wystąpiły ubytki pamięci, a 28% skarży się na zaburzenia koncentracji [16].

Wykazano, że u 19.9% pacjentów wystąpiły zaburzenia neuropsychiatryczne takie jak bezsenność, lęk, depresja oraz psychoza [38].

Na podstawie przeglądu dostępnej literatury, badacze opisali, iż w przypadku cięższych przypadków COVID-19 długofalowe zaburzenia poznawcze są następstwem zespołu majaczeniowego doświadczonego w ostrym okresie choroby. Delirium jest jednym z najczęstszych symptomów COVID-19 u pacjentów, którzy trafiają na oddział intensywnej opieki medycznej. Może być też jej jedynym lub pierwszym objawem. Autorzy wyciągają wnioski, że u 24% chorych po roku od bycia przyjętym na OIOM z powodu krytycznej choroby występują globalne zaburzenia poznawcze, porównywalne skalą do łagodnej postaci choroby Alzheimera [30;46].

Pacjenci z tej samej grupy narażeni są również na trwałe zaburzenia psychiczne. Po jednym roku od wypisu ze szpitala zbiorcza prewalencja klinicznie istotnych symptomów depresyjnych, lękowych oraz potraumatycznych wynosi odpowiednio 29%, 34% i 34% [37].

4. Wnioski

Nasza praca wskazuje, że problem zakażenia SARS-CoV-2 zdecydowanie wykracza poza najczęściej omawiane w mediach aspekty - zakażenia, hospitalizacje czy dostępne miejsca w szpitalu. Śmiertelność nie jest jedynym problemem związanym z zakażeniem i chorobą. Problem „Long-COVID” będzie prawdopodobnie narastał, a leczenie pacjentów dotkniętych tą złożoną przypadłością wymaga wieloaspektowego podejścia, od leczenia choroby podstawowej, fizjoterapii aż po wsparcie psychologiczne. Łagodne objawy, takie jak gorączka czy bóle można łagodzić przez podanie paracetamolu. Należy pamiętać, iż w przypadku długo utrzymujących się objawów należy wykluczyć nadkażenie bakteryjne lub grzybicze. Mechanizm powstawania nowych objawów, już po przechorowaniu COVID-19 wydaje się złożony i zależy prawdopodobnie nie tylko od przebycia samej choroby, zaostrzenia choroby podstawowej oraz komplikacji po leczeniu.

Bibliografia

1. Aiyegbusi, O. L., Hughes, S. E., Turner, G., Rivera, S. C., McMullan, C., Chandan, J. S., Haroon, S., Price, G., Davies, E. H., Nirantharakumar, K., Sapey, E., Calvert, M. J., & TLC Study Group (2021). Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1410768211032850. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/01410768211032850>

2. Al-Aly, Z., Xie, Y., & Bowe, B. (2021). High Dimensional Characterization of Post-acute Sequelae of COVID-19: analysis of health outcomes and clinical manifestations at 6 months <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
3. Ali, R., & Ghonimy, M. (2021). Post-COVID-19 pneumonia lung fibrosis: a worrisome sequelae in surviving patients. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 52(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s43055-021-00484-3>
4. Archer M. I. (1987). The post-viral syndrome: a review. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 37(298), 212–214.
5. Bhatia, K. S., Sritharan, H. P., Chia, J., Ciofani, J., Nour, D., Chui, K., ... & Bhindi, R. (2021). Cardiac Complications in Patients Hospitalised With COVID-19 in Australia. *Heart, Lung and Circulation*. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2021.08.001>].
6. Brann, D. H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Van den Berge, K., Gong, B., Chance, R., Macaulay, I. C., Chou, H. J., Fletcher, R. B., Das, D., Street, K., de Bezieux, H. R., Choi, Y. G., Risso, D., Dudoit, S., Purdom, E., Mill, J., Hachem, R. A., Matsunami, H., ... Datta, S. R. (2020). Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science advances*, 6(31), eabc5801. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>.
7. Bustos B, R., Jaramillo-Bustamante, J. C., Vasquez-Hoyos, P., Cruces, P., & Díaz, F. (2021). Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: A Case Series Quantitative Systematic Review. *Pediatric emergency care*, 37(1), 44–47. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000002306>
8. Callard, F., & Perego, E. (2021). How and why patients made Long Covid. *Social science & medicine (1982)*, 268, 113426. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426>
9. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F., & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group (2020). Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
10. Davis, H. E., Assaf, G. S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R. J., Re'em, Y., Redfield, S., Austin, J. P., & Akrami, A. (2021). Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, 38, 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
11. Doykov, I., Hällqvist, J., Gilmour, K. C., Grandjean, L., Mills, K., & Heywood, W. E. (2020). 'The long tail of Covid-19' - The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Research*, 9, 1349. <https://doi.org/10.12688/f1000research.27287.2>
12. Fan, C. Y., Fann, J. C., Yang, M. C., Lin, T. Y., Chen, H. H., Liu, J. T., & Yang, K. C. (2021). Estimating global burden of COVID-19 with disability-adjusted life years and value of statistical life metrics. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 120 Suppl 1, S106–S117. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.05.019>
13. Fortini, A., Torrigiani, A., Sbaragli, S., Lo Forte, A., Crociani, A., Cecchini, P., Innocenti Bruni, G., & Faraone, A. (2021). COVID-19: persistence of symptoms and lung alterations after 3-6 months from hospital discharge. *Infection*, 1–9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01638-1>
14. Fridman, S., Bres Bullrich, M., Jimenez-Ruiz, A., Costantini, P., Shah, P., Just, C., Vela-Duarte, D., Linfante, I., Sharifi-Razavi, A., Karimi, N., Bagur, R., Debicki, D. B., Gofton,

- T. E., Steven, D. A., & Sposato, L. A. (2020). Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases. *Neurology*, 95(24), e3373–e3385. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010851>
15. Garg, P., Arora, U., Kumar, A., & Wig, N. (2021). The "post-COVID" syndrome: How deep is the damage?. *Journal of medical virology*, 93(2), 673–674. <https://doi.org/10.1002/jmv.26465>
 16. Garrigues, E., Janvier, P., Kherabi, Y., Le Bot, A., Hamon, A., Gouze, H., Doucet, L., Berkani, S., Oliosi, E., Mallart, E., Corre, F., Zarrouk, V., Moyer, J. D., Galy, A., Honsel, V., Fantin, B., & Nguyen, Y. (2020). Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *The Journal of infection*, 81(6), e4–e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
 17. Halpin, S. J., McIvor, C., Whyatt, G., Adams, A., Harvey, O., McLean, L., Walshaw, C., Kemp, S., Corrado, J., Singh, R., Collins, T., O'Connor, R. J., & Sivan, M. (2021). Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of medical virology*, 93(2), 1013–1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
 18. Halpin, S. J., McIvor, C., Whyatt, G., Adams, A., Harvey, O., McLean, L., Walshaw, C., Kemp, S., Corrado, J., Singh, R., Collins, T., O'Connor, R. J., & Sivan, M. (2021). Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of medical virology*, 93(2), 1013–1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
 19. Karagiannidis, C., Mostert, C., Hentschker, C., Voshaar, T., Malzahn, J., Schillinger, G., Klauber, J., Janssens, U., Marx, G., Weber-Carstens, S., Kluge, S., Pfeifer, M., Grabenhenrich, L., Welte, T., & Busse, R. (2020). Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(9), 853–862. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7)
 20. Katsanos, A. H., Palaiodimou, L., Zand, R., Yaghi, S., Kamel, H., Navi, B. B., Turc, G., Romoli, M., Sharma, V. K., Mavridis, D., Shahjouei, S., Catanese, L., Shoamanesh, A., Vadikolias, K., Tsioufis, K., Lagiou, P., Alexandrov, A. V., Tsiodras, S., & Tsivgoulis, G. (2021). The Impact of SARS-CoV-2 on Stroke Epidemiology and Care: A Meta-Analysis. *Annals of neurology*, 89(2), 380–388. <https://doi.org/10.1002/ana.25967>
 21. Kemp, H. I., Corner, E., & Colvin, L. A. (2020). Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *British journal of anaesthesia*, 125(4), 436–440. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.021>
 22. Kim, M. M., Murthy, S., & Goldman, R. D. (2021). Post-COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 67(8), 594–596. <https://doi.org/10.46747/cfp.6708594>
 23. Kluge, S., Janssens, U., Spinner, C. D., Pfeifer, M., Marx, G., Karagiannidis, C., & Guideline group (2021). Clinical Practice Guideline: Recommendations on Inpatient Treatment of Patients with COVID-19. *Deutsches Arzteblatt international*, 118(Forthcoming), 7. Advance online publication. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0110>

24. Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siati, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blečić, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., Leich, P., ... Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 277(8), 2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
25. Leite, V. F., Rampim, D. B., Jorge, V. C., de Lima, M., Cezarino, L. G., da Rocha, C. N., Esper, R. B., & Prevent Senior COVID-19 Rehabilitation Study (2021). Persistent Symptoms and Disability After COVID-19 Hospitalization: Data From a Comprehensive Telerehabilitation Program. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 102(7), 1308–1316. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.03.001>
26. Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., Somasundaran, M., Sullivan, J. L., Luzuriaga, K., Greenough, T. C., Choe, H., & Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450–454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
27. Macedo, A., Gonçalves, N., & Febra, C. (2021). COVID-19 fatality rates in hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Annals of epidemiology*, 57, 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2021.02.012>
28. Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, 77(6), 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
29. Nachtigall, I., Lenga, P., Jóźwiak, K., Thürmann, P., Meier-Hellmann, A., Kuhlen, R., Brederlau, J., Bauer, T., Tebbenjohanns, J., Schwegmann, K., Hauptmann, M., & Dengler, J. (2020). Clinical course and factors associated with outcomes among 1904 patients hospitalized with COVID-19 in Germany: an observational study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(12), 1663–1669. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.011>
30. Nakamura, Z. M., Nash, R. P., Laughon, S. L., & Rosenstein, D. L. (2021). Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Current psychiatry reports*, 23(5), 25. <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01237-9>
31. Netland, J., Meyerholz, D. K., Moore, S., Cassell, M., & Perlman, S. (2008). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *Journal of virology*, 82(15), 7264–7275. <https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08>
32. Nicola, M., Alsafi, Z., Sohrabi, C., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., Agha, M., & Agha, R. (2020). The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *International journal of surgery (London, England)*, 78, 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.04.018>

33. Osmanov, I. M., Spiridonova, E., Bobkova, P., Gamirova, A., Shikhaleva, A., Andreeva, M., Blyuss, O., El-Taravi, Y., DunnGalvin, A., Comberiat, P., Peroni, D. G., Apfelmacher, C., Genuneit, J., Mazankova, L., Miroshina, A., Chistyakova, E., Samitova, E., Borzakova, S., Bondarenko, E., Korsunskiy, A. A., ... Sechenov StopCOVID Research Team (2021). Risk factors for long covid in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study. *The European respiratory journal*, 2101341. Advance online publication. <https://doi.org/10.1183/13993003.01341-2021>
34. Ramcharan, T., Nolan, O., Lai, C. Y., Prabhu, N., Krishnamurthy, R., Richter, A. G., Jyothish, D., Kanthimathinathan, H. K., Welch, S. B., Hackett, S., Al-Abadi, E., Scholefield, B. R., & Chikermane, A. (2020). Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatric cardiology*, 41(7), 1391–1401. <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2>
35. Raveendran, A. V., Jayadevan, R., & Sashidharan, S. (2021). Long COVID: An overview. *Diabetes & metabolic syndrome*, 15(3), 869–875. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.00>
36. Robinson, R. L., Stephenson, J. J., Dennehy, E. B., Grabner, M., Faries, D., Palli, S. R., & Swindle, R. W. (2015). The importance of unresolved fatigue in depression: costs and comorbidities. *Psychosomatics*, 56(3), 274–285. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2014.08.003>
37. Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Zandi, M. S., Lewis, G., & David, A. S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The lancet. Psychiatry*, 7(7), 611–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
38. Romero-Sánchez, C. M., Díaz-Maroto, I., Fernández-Díaz, E., Sánchez-Larsen, Á., Layos-Romero, A., García-García, J., González, E., Redondo-Peñas, I., Perona-Moratalla, A. B., Del Valle-Pérez, J. A., Gracia-Gil, J., Rojas-Bartolomé, L., Fera-Vilar, I., Monteagudo, M., Palao, M., Palazón-García, E., Alcahut-Rodríguez, C., Sopelana-Garay, D., Moreno, Y., Ahmad, J., ... Segura, T. (2020). Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*, 95(8), e1060–e1070. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009937>
39. Safont, B., Tarraso, J., Rodriguez-Borja, E., Fernández-Fabrellas, E., Sancho-Chust, J. N., Molina, V., Lopez-Ramirez, C., Lope-Martinez, A., Cabanes, L., Andreu, A. L., Herrera, S., Lahosa, C., Ros, J. A., Rodriguez-Hermosa, J. L., Soriano, J. B., Moret-Tatay, I., Carbonell-Asins, J. A., Mulet, A., & Signes-Costa, J. (2021). Lung Function, Radiological Findings and Biomarkers of Fibrogenesis in a Cohort of COVID-19 Patients Six Months After Hospital Discharge. *Archivos de bronconeumologia*, 10.1016/j.arbres.2021.08.014. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.08.014>
40. Solomon, J. J., Heyman, B., Ko, J. P., Condos, R., & Lynch, D. A. (2021). CT of Postacute Lung Complications of COVID-19. *Radiology*, 211396. Advance online publication. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021211396>

41. Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S., & Harrison, P. J. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The lancet. Psychiatry*, 8(5), 416–427. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
42. Toptan, T., Aktan, Ç., Başarı, A., & Bolay, H. (2020). Case Series of Headache Characteristics in COVID-19: Headache Can Be an Isolated Symptom. *Headache*, 60(8), 1788–1792. <https://doi.org/10.1111/head.13940>
43. Townsend, L., Dyer, A. H., Jones, K., Dunne, J., Mooney, A., Gaffney, F., O'Connor, L., Leavy, D., O'Brien, K., Dowds, J., Sugrue, J. A., Hopkins, D., Martin-Loeches, I., Ni Cheallaigh, C., Nadarajan, P., McLaughlin, A. M., Bourke, N. M., Bergin, C., O'Farrelly, C., Bannan, C., ... Conlon, N. (2020). Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PloS one*, 15(11), e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
44. Yong S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious diseases (London, England)*, 53(10), 737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>

Wykaz stron internetowych:

45. American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation <https://www.aapmr.org/members-publications/member-news/member-news-details/2021/07/20/cdc-announces-approval-of-icd-10-code-for-post-acute-sequelae-of-covid-19> (dostęp z dnia 12.09.2021).
46. British Thoracic Society <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/resp-follow-up-guidance-post-covid-pneumonia/> (British Thoracic Society Guidance on Respiratory Follow Up of Patients with a Clinico-Radiological Diagnosis of COVID-19 Pneumonia) (dostęp z dnia 12.09.2021).
47. Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19/basics-covid-19.html> (Basics of COVID-19) (dostęp z dnia 12.09.2021).
48. Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html> (Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers) (dostęp z dnia 12.09.2021).
49. Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-index.html> (Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions: Interim Guidance) (dostęp z dnia 12.09.2021).
50. Światowa Organizacja Zdrowia, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331584/WHO-2019-nCov-workplace-2020.2-eng.pdf> (Getting your workplace ready for COVID-19) (dostęp z dnia 12.09.2021).
51. Światowa Organizacja Zdrowia, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> (Symptoms of COVID-19) (dostęp z dnia 12.09.2021).
52. Światowa Organizacja Zdrowia, <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020) (dostęp z dnia 12.09.2021).

53. Światowa Organizacja Zdrowia, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19> (Coronavirus disease (COVID-19)) (dostęp z dnia 12.09.2021).

6. OCHRONA SKÓRY PRZED NEGATYWNYM WPŁYWEM CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH – PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA

Agnieszka Weremczuk

FizjoX

Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

Wydział Biologii Środowiskowej

Studenckie Koło Naukowe Biologów Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie. Sekcja Biokosmetologii

Wola Uchańska 57, 22-510 Uchanie

E-mail: agnieszkawerem001@gmail.com

Opiekun Naukowy:

Mgr Damian Kwaśniewski

FizjoX Damian Kwaśniewski

Podzamcze 161, 21-010 Łęczna

E-mail: xfizjo@gmail.com

1. Wstęp

Funkcją skóry jest ochrona przed urazami, drobnoustrojami, zapobiega ona odwodnieniu organizmu, reguluje temperaturę ciała, zapewnia zdolność wyczuwania dotyku. Zewnętrzna część naskórka i związana z nim warstwa rogowa tworzy barierę ochronną dla skóry właściwej, która zawiera tkankę włóknistą i elastyczną, znajdują się w niej także mieszki włosowe a także gruczoły potowe. Głębiej znajduje się warstwa tłuszczu i tkanka łączna. Bardzo łatwo uszkodzić każdą z tych warstw skóry, należy w tym celu podjąć działania ochronne, szczególnie przed działaniem szkodliwych promieni słonecznych i innych czynników atmosferycznych. Zbyt długa ekspozycja skóry bez żadnej ochrony może spowodować przedwczesne starzenie się skóry a nawet sprzyja rozwojowi nowotworów [Watson R., Gibbs N., Griffiths C., Sherratt M., 2014].

W celu ochrony skóry opracowano nowe produkty pielęgnacyjne, których receptura opiera się na cząsteczkach tlenku cynku i dwutlenku tytanu a także szeregu składników pielęgnacyjnych. Taki preparat ma na celu zapewnić skuteczną ochronę przeciwsłoneczną (w tym przed promieniami ultrafioletowymi, wysokoenergetycznym światłem widzialnym, potocznie zwanym HEV), ochronę przed różnymi szkodliwymi czynnikami środowiskowymi, zanieczyszczeniami. Istotną kwestią jest opracowanie receptury kosmetyku tak, by były one przyjazne dla środowiska i składniki zapewniające ochronę przeciwsłoneczną były w pełni mineralne [Bouwstra J., Honeywell – Nguyen P., 2002].

2. Materiał i metody

Praca została przygotowana w oparciu o przegląd piśmiennictwa. Interpretacji zostały poddane artykuły czasopism i literatury zagranicznej.

Skóra jest narażona na nieustanne szkodliwe działanie czynników środowiskowych. Najbardziej powszechnym z nich jest promieniowanie UV, długa ekspozycji na słońcu

przyczynia się do powstawania wolnych rodników, czyli reaktywnych form tlenu. Uszkadzają one macierz wewnątrzkomórkową skóry, między innymi: włókna kolagenowe, które odpowiadają za elastyczność skóry. Ich degradacja prowadzi do utraty jędrności, powstawania zmarszczek a także zmiany kolorytu [Bernstein E., Sarkas H., Boland P., Bouche D., 2020]. Skóra człowieka zbudowana jest z trzech warstw: naskórka, skóry właściwej i tkanki podskórnej. W jej skład wchodzi także przydatki (gruczoły potowe i łojowe oraz włosy i paznokcie), naczynia krwionośne i limfatyczne oraz zakończenia nerwowe. Ponadto powierzchnia skóry pokryta jest płaszczem lipidowym oraz złuszczonej naskórkiem. Przyjmuje się, że skóra na powierzchni 5 cm², łącznie z jej warstwami podskórnymi, zawiera średnio 50 włosów, 80 gruczołów łojowych, 500 gruczołów potowych, 130 punktów czuciowych dotyku, 60 punktów wrażliwych na gorąco, 10 punktów wrażliwych na zimno, 1000 zakończeń nerwów bólowych, 1350 cm kapilarnych naczyń krwionośnych oraz 15 milionów komórek. Wśród najważniejszych funkcji skóry wyróżnia się: rolę ochronną w odniesieniu do czynników mechanicznych, fizycznych, chemicznych i mikrobiologicznych, termoregulację organizmu, uczestnictwo w gospodarce wydzielniczej i wodnej, udział w syntezie niektórych związków (np. witaminy D) oraz metabolizmie białek, lipidów i węglowodanów, współudział w odpowiedzi immunologicznej organizmu oraz przewodnictwie bodźców czuciowych [Karim N., Phinney BS., Salemi M., Wu P., Naeem M., Rice R., 2019].

Długotrwała ekspozycja skóry na promieniowanie UV niszczy jej właściwą budowę, degradując kolagen w efekcie, czego powstaje niefunkcjonalna tkanka elastyczna, ten proces nazywany jest elastozą słoneczną. Ponieważ promieniowanie UVB (290-320) ma krótszą długość fali niż promieniowanie UVA (320-400nm), pierwsze wchłania się bardziej, lecz nie wnika tak głęboko jak promieniowanie UVA, które działa przede wszystkim na naskórek, w efekcie, czego dochodzi do poparzenia słonecznego. Można wtedy zauważyć charakterystyczny rumień oraz pęcherze związane z nadmierną ekspozycją na słońcu. Wspomniane rodzaje promieniowania odpowiadają przede wszystkim za fotostarzenie się skóry a także można wyodrębnić pięć kluczowych oznak starzenia się skóry: drobne linie i zmarszczki, rozszerzone pory, zaczerwienienie, przebarwienia i zwiotczenie skóry. Nowotwór skóry jest również następstwem zbyt przewlekłej ekspozycji na promieniowanie UV [Mancebo S., Wang s., 2014].

Światło słoneczne jest również źródłem promieniowania podczerwonego. Promieniowanie podczerwone stosowane w warunkach terapeutycznych może mieć korzystny wpływ na skórę, takie jak: przyspieszenie gojenie się ran [Sriramoju V., Alfano R., 2015]

Ponadto wspomniane światło podczerwone wnika głęboko w skórę gdzie dochodzi do jego zamiany na ciepło. Zbyt duża ekspozycja prowadzi do szkodliwych skutków, gdyż taka temperatura degraduje białka w następstwie dochodzi do uszkodzenia włókien kolagenowych, które odpowiadają za elastyczność skóry [Cho S., Shin M., Kim Y., 2009].

Badania dowodzą, że wolne rodniki, które powstają w następstwie ekspozycji na słońce w ponad połowie przyczynia się do degradacji komórek skóry [Zastrow L., Meinke M., Albrecht S., 2017].

Promieniowanie i światło wykorzystywane w leczeniu schorzeń skórnych przynosi efekt terapeutyczny, ale należy stosować to z rozwagą, gdyż wysokie dawki i długotrwała ekspozycja może generować powstawanie wolnych rodników [Weinstabl A., Hoff Lesch S.,

Merk H., von Felbert V., 2011]. Istnieją pewne przypuszczenia, że światło HEV, które emitują urządzenia elektryczne, takie jak: smartfony, ekrany komputera czy telewizor mogą również przyczynić się do powstawania negatywnych skutków na skórze [Wills K., 2017].

Jest to istotne, ponieważ większość filtrów przeciwsłonecznych nie zapewniają ochrony przed promieniowaniem widzialnym i podczerwienią. [Nakashima Y., Ohta S., Wolf A., 2017]. Szkodliwe działanie promieni słonecznych może potęgować zanieczyszczenie powietrza. Liczne pyły zwieszone w powietrzu, metale ciężkie czy inne szkodliwe związki mogą przyczynić się do powstawania zmarszczek, zaognić stany zapalne czy powodować inne widoczne mankamenty na skórze [Mancebo S., Wang S., 2015].

Należy, zatem chronić skórę przez cały czas, zakres ochrony UVB, którą zapewniają filtry słoneczne jest współczynnikiem ochrony przeciwsłonecznej (SPF). Produkty, które posiadają wysoki współczynnik SPF analogicznie zapewniają wysoką ochronę przed szkodliwym promieniowaniem UVB w porównaniu z tymi z niskim SPF. Współczynnik ochrony przeciwsłonecznej SPF jest obliczany przez pomiar stosunku minimalnej dawki rumieniowa (MED) promieniowania UV na skórę ze słońcem, w porównaniu do MED na niechronionej skórze. Innymi słowy produkt z filtrem SPF 50 będzie chronił skórę 50 razy dłużej przed szkodliwym promieniowaniem UVB w porównaniu z czasem, kiedy na skórze bez filtra pojawi się rumień od rozpoczęcia ekspozycji [Latha M., Martis J., Shobha V., 2013].

Ochrona przed promieniowaniem jest mierzona różnymi metodami i na przykład: Japońskiego Stowarzyszenie Przemysłu Kosmetycznego przyjmuje skalę ochrony UVA od PA+ (niska) do PA++++ (wysoka), tą samą metodę niedawno zaczęto stosować w Stanach Zjednoczonych, gdzie dotychczas praktykowano tam krytyczną długość fali [Bernstein E., Sarkas H., Boland P., 2020]. Jednakże nie tylko można stosować kremy z filtrami przeciwsłonecznymi by unikac szkodliwego promieniowania, można po prostu unikać słońca, zasłaniając ciało odzieżą z długimi rękawami i nogawkami a także noszenie kapeluszy z szerokim rondem, czy dość popularna w ostatnich czasach folia pochłaniająca promieniowanie UV. Chemiczne filtry przeciwsłoneczne są najczęstszymi filtrami przeciwsłonecznymi wybieranymi przez konsumentów. Działają one na zasadzie pochłaniania szkodliwych promieni słonecznych. Powszechnie używanymi chemicznymi substancjami, które są stosowane w kosmetykach do ochrony przeciwsłonecznej są: oksybenzon, awobenzon, oktyzalan, oktokrylen, homosalat i oktinoksat, występują one w wielu różnych kombinacjach. Niestety, liczne badania dowodzą, iż stosowanie wspomnianych chemicznych substancji promieniochronnych, wykazują szkodliwe działanie na organizm. W wyniku przeprowadzonej przesiewowej analizy wyniki wykazały, że bardzo często zachodzi kontaktowa reakcja alergiczna na skórze a także substancje te są neurotoksyczne i zaburzają gospodarkę hormonalną [Ruszkiewicz J., Pinkas A., Ferrer B., Peres T., Tsatsakis A., Aschner M., 2017; Heurung A., Raju S., Warshaw E., 2014]. Niektóre substancje, wykorzystywane w preparatach stanowiących ochronę przed słońcem mają szkodliwe oddziaływanie na środowisko, mogą stanowić zagrożenie dla organizmów żyjących w morzu [Kim S, Choi K. 2014].

W przeciwieństwie do chemicznych filtrów przeciwsłonecznych, mineralne i fizyczne filtry foto ochronne mają za zadanie odbijać, rozpraszać a także nieco absorbować szkodliwe promienie. Te produkty często występują z dwutlenkiem tytanu i tlenkiem cynku [Latha M.,

Martis J., Shobha V., 2013]. Produkty zawierające tlenek cynku skutecznie chronią zarówno przed promieniowaniem UVA a także przed promieniowaniem UVB, natomiast dwutlenek tytanu chroni jedynie przed promieniowaniem UVB. Z uwagi na wizualne aspekty niestety mineralne filtry ze względu na ich nieprzezroczystość są postrzegane, jako te mniej atrakcyjne gdyż pozostawiają białą warstwę na skórze, lecz ciągle badania nad formułą kosmetyku oraz liczne innowacje wykazują, że możliwe jest stworzenie produktu z tlenkiem żelaza, który nie pozostawi widocznej warstwy na skórze. Mineralne filtry przeciwsłoneczne są bardziej odporne po aplikacji na skórze, na przykład na wodę czy inne czynniki atmosferyczne [Funk J., Dromgoole S., Maibach H., 1995].

Badania naukowe dowodzą, iż zdrowy i promienny wygląd skóry w dużej mierze jest zależny od ilości stresu oksydacyjnego i stosowanie przeciwutleniaczy doraźnie miejscowo skutecznie może zapobiegać namnażaniu się wolnych rodników [Ascenso A., Ribeiro H., Marques H., Simoes S., 2011]. Co więcej stosowanie produktów z przeciwutleniaczami na skórę, chroni ją przed zanieczyszczeniami środowiska. [Burke K., 2018]. Wśród środków do stosowania miejscowego o udowodnionych właściwościach ochronnych skóry można wymienić: witaminę C, kwercetynę, aloes, sylimarynę, chroman (benzodihydro-dropyran), ekstrakt z zielonej herbaty i żeń-szeń [Rabinovich L., Kazlouskaya V., 2018 ; Farris P., Yatskayer M, Chen N., Krol Y., Oresajo C., 2014].

Wolne rodniki to atomy lub cząsteczki posiadające jeden lub więcej niesparowanych elektronów. Związki te charakteryzuje bardzo wysoka reaktywność. Pobierają one brakujące elektrony od innych cząsteczek, stabilnych chemicznie, a jednocześnie poważnie je uszkadzają. Wolne rodniki wytworzone w nadmiarze działają destrukcyjnie na komórki indukując wiele chorób. Poprzez utlenianie głównych składników komórki, doprowadzają do jej uszkodzenia, nieprawidłowego funkcjonowania, a w konsekwencji dysfunkcji. Niekorzystnie oddziałują też na skórę niszcząc cement międzykomórkowy, włókna elastynowe i kolagenowe. Skóra staje się sucha, skłonna do podrażnień, zmniejsza się jej elastyczność i dochodzi do powstawania zmarszczek [Kusumawati I., Indrayanto G., 2013].

Przeciwutleniacze występujące w wielu kosmetykach pielęgnacyjnych do skóry mają za zadanie zniwelowanie szkodliwego działania wolnych rodników na skórę, które powstają w wyniku foto reaktywności i wymiany energii [Bernstein E., Sarkas H., Boland P., Bouche D., 2020]. Zanieczyszczenie środowiska dramatycznie wzrasta na całym świecie i stanowi poważne zagrożenie zdrowotne, wpływając na zdolność do utrzymania zdrowa skóry. Te szkodliwe czynniki mogą powodować: podrażnienia skóry, zatykać pory i przyspieszać procesy fotostarzenia się [Puri P., Nandar S., Kathuria S., Ramesh I., 2017].

3. Podsumowanie

Coraz większa potrzeba ochrony ludzkiej skóry wzrasta wraz z szerzącym się problemem degradacji środowiska. Na zdrowie i wygląd skóry człowieka mają wpływ, między innymi: szkodliwe promienie słoneczne, smogi (w tym metale ciężkie w powietrzu) oraz inne źródła, które sprzyjają rozwojowi wolnych rodników w efekcie, czego prowadzą one do fotostarzenia się skóry a także niestety coraz powszechniej do nowotworów skóry. Zatem coraz ważniejszym aspektem jest by chronić tą tkankę, która okrywa ludzki szkielet substancjami zapobiegającymi degradację komórek skóry. Skutecznie pomocne są filtry przeciwsłoneczne, coraz nowsze technologie pomagają ulepszać ich formułę. Zewnętrzne

starzenie się skóry jest w dużej mierze spowodowane czynnikami środowiskowymi i zewnętrznymi czynnikami stresogennymi. Takimi jak promieniowanie ultrafioletowe (UVR), zanieczyszczenia i czynniki związane ze stylem życia, które – jak wykazano – stymulują produkcję reaktywnych form tlenu i generują stres oksydacyjny. Uszkodzenia oksydacyjne z tych egzogennych źródeł mogą osłabić strukturę i funkcję skóry, prowadząc do fenotypowych cech zewnętrznego starzenia się skóry.

Niniejszy artykuł przedstawia literaturę oraz badania pracujące na opracowaniu bez chemicznej formuły, całkowicie mineralnej ochrony przeciwsłonecznej, ocenie i poddaniu testom nowych mineralnych substancji, połączonych ze starannie dobranymi składnikami pielęgnującymi. Taki produkt ma być odpowiedzią na rosnące zapotrzebowanie rynku na tego typu ochronne kosmetyki, powinien on zapewnić maksimum ochrony (SPF 50) przez okres do osiemdziesięciu minut, nawet mimo kontaktu z wodą. Przeprowadzono już badania *in vitro* i *ex vivo*, aby wykazać znaczną redukcję wolnych rodników w takich produktach. Przeprowadzono nawet symulację filtrów mineralnych i chemicznych, gdzie wykazano, iż te drugie znacznie bardziej oddziałują na środowisko. Co więcej filtry mineralne wykazały większą ochronę na promieniowanie HEV niż standardowe preparaty przeciwsłoneczne.

Bibliografia:

1. Ascenso A., Ribeiro H., Marques H., Simoes S. Topical delivery of antioxidants. *Curr Drug Deliv* . 2011; 8: 640-660.
2. Bernstein E., Sarkas H., Boland P., Bouche D., Beyond sun protection factor: An approach to environmental protection with novel mineral coatings in a vehicle containing a blend of skincare ingredients. *J Cosmet Dermatol* . 2020; 19: 407–415
3. Blois M., Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature* . 1958; 181: 1199-1200.
4. Burke K., Mechanisms of aging and development. A new understanding of environmental damage to the skin and prevention with topical antioxidants. *Mech Aging Dev* . 2018; 172: 123-130.
5. Cadet J., Wagner J., DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* . 2013;
6. Che D., Xie G., Cho B., Shin J., Kang H., Jang S., Protective effects of grape stem extract against UVB-induced damage in C57BL mice skin. *J Photochem Photobiol B* . 2017; 173: 551-559.
7. Cho S., Shin M., Kim Y., et al. Effects of infrared radiation and heat on human skin aging *in vivo*. *J Investig Dermatol Symp Proc* . 2009; 14: 15-19.
8. Duarah S., Durai R., Narayanan V., Nanoparticle-in-gel system for delivery of vitamin C for topical application. *Drug Deliv Transl Res* . 2017; 7: 750-760.
9. Funk J., Dromgoole S., Maibach H.. Sunscreen intolerance. Contact sensitization, photocontact sensitization, and irritancy of sunscreen agents. *Dermatol Clin* . 1995; 13: 473-481.
10. Glusac E., Hawaii passes bill banning sunscreen that can harm coral reefs. *New York Times* , May 3, 2018.
11. Gurney K., Miami Beach considers banning the sale of sunscreens believed to harm coral reefs. *Miami Herald* . March 13, 2019.

12. Herrling T., Jung K., Fuchs J., Measurements of UV-generated free radicals / reactive oxygen species (ROS) in skin. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2006; 63: 840-845.
13. Heurung A., Raju S., Warshaw E., Adverse reactions to sunscreen agents: epidemiology, responsible irritants and allergens, clinical characteristics, and management. *Dermatitis* . 2014; 25: 289-326.
14. Invernizzi G., Ruprecht A., Mazza R., et al. Particulate matter from tobacco versus diesel car exhaust: an educational perspective. *Tob Control* . 2004; 13: 219-221.
15. Jin S., Li Z., Choi E., et al. Urban particulate matter in air pollution penetrates into the barrier disrupted skin and produces ROS dependent cutaneous inflammatory response in vivo. *J Dermatol Sci* . 2018; 91: 175-183.
16. Kaur I., Kapila M., Agrawal R., Role of novel delivery systems in developing topical antioxidants as therapeutics to combat photoageing. *Aging Res Rev* . 2007; 6: 271-288.
17. Karim N., Phinney BS., Salemi M., Wu P., Naeem M., Rice R.. Human stratum corneum proteomics reveals cross-linking of a broad spectrum of proteins in cornified envelopes. *Exp Dermatol*. 2019 May;28(5):618-622.
18. Kim S., Choi K., Occurrences, toxicities, and ecological risks of benzophenone - 3, a common component of organic sunscreen products: a mini review. *Environ Int* . 2014; 70: 143-157.
19. Krause M., Klit A., Blomberg Jensen M., et al. Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV filters. *Int J Androl* . 2012; 35: 424-436.
20. Krutmann J., Liu W., Li L., et al. Pollution and skin: from epidemiological and mechanistic studies to clinical implications. *J Dermatol Sci* . 2014; 76: 163-168.
21. Kusumawati I., Indrayanto G., Natural Antioxidants in Cosmetics. *Studies in Natural Products Chemistry Volume 40*, 2013, Pages 485-505.
22. Kumar S., Yadav A., Yadav M., Yadav J., Effect of climate change on phytochemical diversity, total phenolic content and in vitro antioxidant activity of Aloe vera (L.) Burm.f. *BMC Res Notes* . 2017; 10: 60.
23. Latha M., Martis J., Shobha V., et al. Sunscreening agents: a review. *J Clin Aesthet Dermatol* . 2013; 6: 16-26.
24. Liebmman J., Born M., Kolb-Bachofen V., Blue-light irradiation regulates proliferation and differentiation in human skin cells. *J Invest Dermatol* . 2010; 130: 259-269.
25. Maipas S., Nicolopoulou - Stamati P., Sun lotion chemicals as endocrine disruptors. *Hormones (Athens)* . 2015; 14: 32-46.
26. Mancebo S., Wang S., Skin cancer: role of ultraviolet radiation in carcinogenesis. *Rev Environ Health* . 2014; 29: 265-273.
27. McDaniel D., Farris P., Valacchi G., Atmospheric skin aging - contributors and inhibitors. *J Cosmet Dermatol* . 2018; 17: 124-137.
28. Nakashima Y., Ohta S., Wolf A., Blue light-induced oxidative stress in live skin. *Free Radic Biol Med* . 2017; 108: 300-310.
29. Puri P., Nandar S., Kathuria S., Ramesh I., Effects of air pollution on the skin: a review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* . 2017; 83: 415-423.

30. Rabinovich L., Kazlouskaya V., Herbal sun protection agents: human studies. *Clin Dermatol* . 2018; 36: 369-375.
31. Ramos S., Homem V., Alves A., Santos L., A review of organic UV - filters in wastewater treatment plants. *Environ Int* . 2016; 86: 24-44.
32. Regazzetti C., Sormani L., Debayle D., et al. Melanocytes sense blue light and regulate pigmentation through opsin 3. *J Invest Dermatol* . 2018; 138: 171-178.
33. Ruszkiewicz J., Pinkas A., Ferrer B., Peres T., Tsatsakis A., Aschner M., Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review. *Toxicol Rep* . 2017; 4: 245-259.
34. Shah K., Murray PG inventor. Multifunctional coated powders and high solids dispersions. US Patent 9,657,183. May 23, 2017.
35. Soeur J., Belaïdi J., Chollet C., et al. Photo-pollution stress in skin: traces of pollutants (PAH and particulate matter) impair redox homeostasis in keratinocytes exposed to UVA1. *J Dermatol Sci* . 2017; 86: 162-169.
36. Sriramoju V., Alfano R., In vivo studies of ultrafast near-infrared laser tissue bonding and wound healing. *J Biomed Opt* . 2015; 20: 108001.
37. Tovar-Sánchez A, Sánchez-Quiles D, Basterretxea G, et al. Sunscreen products as emerging pollutants to coastal waters. *PLoS ONE* . 2013; 8: e65451.
38. Tsai S., Hamblin M., Biological effects and medical applications of infrared radiation. *J Photochem Photobiol B* . 2017; 170: 197-207.
39. Vandersee S., Beyer M., Lademann J., Darvin M., Blue violet light irradiation dose dependently decreases carotenoids in human skin, which indicates the generation of free radicals. *Oxid Med Cell Longev* . 2015; 2015: 57967
40. Watson R., Gibbs N., Griffiths C., Sherratt M., Damage to skin extracellular matrix induced by UV exposure. *Antioxid Redox Signal* . 2014; 21: 1063-1077.
41. Weinstabl A., Hoff - Lesch S., Merk H., von Felbert V., Prospective randomized study on the efficacy of blue light in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* . 2011; 223: 251-259.
42. Wills K. Lights off: is the glare from your computer really aging your skin? *The Guardian*. 2017.
43. Zastrow L., Meinke M., Albrecht S., Patzelt A., Lademann J., From UV protection to protection in the whole spectral range of the solar radiation: new aspects of sunscreen development. *Adv Exp Med Biol* . 2017; 996: 311-318.

7. GŁĘBOKA STYMULACJA MÓZGU (DBS) – DONIESIENIA OGÓLNE

Dominika Gniewek¹, Monika Gniewek²

¹ Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii

ul. Borowska 213, 50 556 Wrocław

E-mail: dominika.gniewek@wp.pl

² Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza Radeckiego we Wrocławiu

Klinika Neurochirurgii

ul. Borowska 213, 50 556 Wrocław

Streszczenie.: Deep Brain Stimulation (DBS) jest niezwykle skuteczna w leczeniu zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych, w przypadku których nie udało się terapie farmakologiczne i przeszczepy komórkowe. Metoda leczenia polega na wszczepieniu cienkich elektrod stymulujących do głęboko położonych części mózgu. Urządzenie jest zbudowane z generatora impulsów, łącznika i elektrody mózgowej. Wszczepione elektrody generują impulsy elektryczne, które modyfikują działanie ośrodków nerwowych odpowiedzialnych za rozwój choroby. Miejsce elektrody zależy od obrazu klinicznego choroby.

Słowa kluczowe: DBS, głęboka stymulacja mózgu, Deep Brain Stimulation.

1. Wstęp

Deep Brain Stimulation (DBS) jest niezwykle skuteczna w leczeniu zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych, w przypadku których nie udało się terapie farmakologiczne i przeszczepy komórkowe [1]. Metoda leczenia polega na wszczepieniu cienkich elektrod stymulujących do głęboko położonych części mózgu. Stymulator mózgu przypomina kardiostymulator. Urządzenie jest zbudowane z generatora impulsów, łącznika i elektrody mózgowej. Jest to zabieg stereotaktyczny, czyli wymaga użycia specjalnej ramy, która pozwala na precyzyjne wprowadzenie elektrody w ściśle określonej trajektorii (grafika 1). Wszczepione elektrody generują impulsy elektryczne,



Grafika 1. Rama stereotaktyczna. Zdjęcia autorskie.

które modyfikują działanie ośrodków nerwowych odpowiedzialnych za rozwój choroby. Miejsce elektrody zależy od obrazu klinicznego choroby. W chorobie Parkinsona elektrody wszczepia się najczęściej do jądra niskowzgórzowego. Zaletą terapii DBS jest jej odwracalność. Można zmienić parametry stymulacji, włączyć oraz wyłączyć urządzenie. Zmian ustawień stymulatora dokonuje lekarz. Pacjent otrzymuje pilot służący do obsługi stymulatora. Może nim włączać oraz wyłączać stymulator a także dokonywać zmian parametrów prądu w granicach, które ustawił lekarz [2].

Zabieg DBS trwa kilka godzin. Przez większość czasu pacjent jest przytomny. Implantację mikroelektrod przeprowadza się w znieczuleniu miejscowym, tak aby sprawdzić, czy nastąpiła pożądana poprawa oraz czy umieszczenie elektrody nie spowodowało objawów niepożądanych. W znieczuleniu ogólnym, zwykle pod obojczykiem, umieszcza się generator impulsów [3]. Elektrode umieszcza się zazwyczaj po obu stronach mózgu. Po obu stronach czaszki wykonuje się mały otwór, przez który implantowane są dwie elektrody. Następnie oba przewody przeprowadza się pod skórą i łączy ze stymulatorem umieszczonym w obrębie klatki piersiowej. Korzyści płynące z zabiegu DBS polega na krótszym czasie występowania dyskinez, których nie można zredukować pomimo modyfikacji leczenia farmakologicznego, możliwości obniżenia dawki leków, zmniejszeniu objawów spowolnienia, bólu, obniżonego nastroju, poprawienie snu oraz jakości życia. Metoda DBS może poprawić sprawność fizyczną i stan psychiczny chorego. Należy jednak pamiętać, że metoda ta nie leczy choroby Parkinsona, ani nie zatrzymuje jej postępu [2].

2. DBS a choroba Parkinsona

Obustronna STN DBS jest uznaną metodą leczenia chorych na ChP. Głęboka stymulacja jądra niskowzgórzowego cechuje się dużą skutecznością w zakresie zmniejszania objawów ruchowych, takich jak drżenie, bradykineza, oraz skraca czas trwania fazy *off* podczas terapii lewodopą. U większości pacjentów leczonych STN DBS uzyskuje się zmniejszenie dawek leków przeciwparkinsonowskich, w tym lewodopy, średnio o połowę w porównaniu ze stanem sprzed operacji. Mechanizm działania DBS prądem o wysokiej częstotliwości na struktury celu nie został poznany. Początkowo sądzono, że dochodzi do bloku depolaryzacyjnego przez pobudzenie aksonów w obszarze stymulacji w wyniku trzech mechanizmów: bloku depolaryzacyjnego, hamowania synaptycznego oraz depresji synaptycznej [4].



Grafika 2. Pacjent w trakcie przygotowań do zabiegu. Zdjęcia autorskie.

Kryteria kwalifikujące do leczenia z zastosowaniem DBS są następujące:

- rozpoznanie choroby Parkinsona na podstawie kryteriów United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank;
- co najmniej 5-letni czas trwania choroby, wiek chorego poniżej 70. rż.;
- wyczerpanie możliwości optymalnej terapii farmakologicznej lekami doustnymi (≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów off i/lub ≥ 4 godziny dziennie łącznego czasu stanów on z uciążliwymi dyskinezami, udokumentowane zapisami w dzienniczku Hausera, zachowana odpowiedź na lewodopę (różnica wyniku III części skali UPDRS pomiędzy stanem off i on wynosząca $\geq 33\%$);
- niewystępowanie objawów otępienia;
- niewystępowanie depresji i zaburzeń nastroju innych niż związane ze stanem off;
- niewystępowanie istotnych objawów psychotycznych;
- niewystępowanie istotnych zmian zanikowych oraz hiperintensywnych w obrazie rezonansu magnetycznego mózgu;
- niewystępowanie przeciwwskazań do wszczęcia stymulatora wynikających z chorób współistniejących [5].

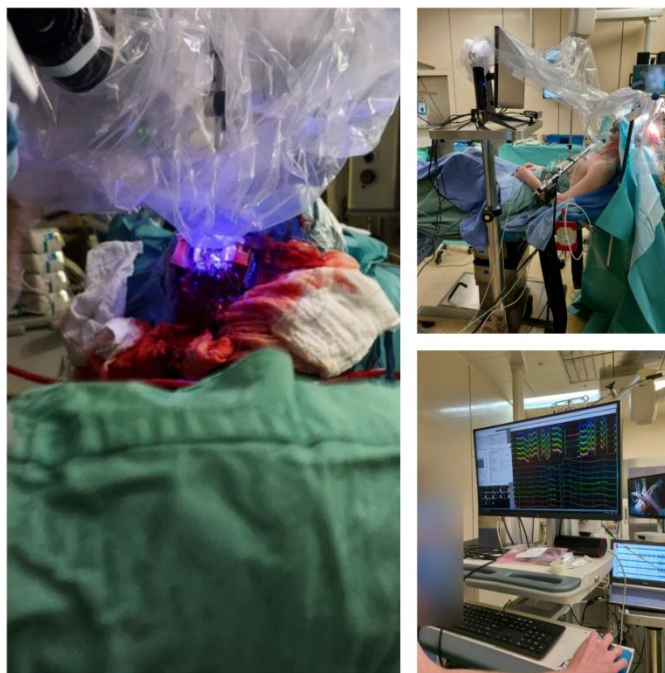
Przeciwwskazania do DBS w chorobie Parkinsona są stosunkowo liczne. Obejmują wszystkie stopnie zaawansowania zespołu otępiennego, zespół dysregulacji dopaminergicznej, zaburzenia kontroli impulsów, przebyte poważne epizody psychotyczne niemające związku ze stosowaniem leków dopaminergicznych, znacznie nasilone zaburzenia nastroju, przebyte epizody dużej depresji, zwłaszcza z myślami samobójczymi. Drugą grupę stanowią przeciwwskazania do samego zabiegu: nasilone zmiany zanikowe mózgu, zmiany ogniskowe (w tym naczyniowopochodne) oraz zaburzenia krzepnięcia krwi i stosowanie leków przeciwzakrzepowych. Chorzy z zaburzeniami mowy i połykania, które mogą ulec nasileniu po zastosowaniu DBS [6].

3. DBS a epilepsja

Epilepsją określa się zaburzenie czynności mózgu o charakterze napadowym, które się powtarza. Wywoływane są one przez nieprawidłowe, synchroniczne wyładowywania neuronów. Mogą się objawiać utratą przytomności, tonicznym skurczem mięśni, zaburzeniami sensorycznymi i wegetatywnymi [7]. W leczeniu epilepsji wykorzystuje się stymulację o wysokiej częstotliwości, około 5 V, 145 impulsów na sekundę, 90 mikrosekund. Czas trwania całego cyklu to 1 minuta stymulacji i 5 minut przerwy. Dla powodzenia zabiegu istotna jest właściwa kwalifikacja pacjentów do DBS. Nie ma ustalonych rekomendacji co do kwalifikowania chorych z epilepsją do DBS. Na podstawie badania SANTE można stwierdzić, że pacjenci z padaczką lekooporną kwalifikowani do DBS doświadczają częściowych lub wtórnie uogólnionych napadów padaczkowych. Ponadto napady są odporne na działanie przynajmniej trzech różnych leków, a w momencie kwalifikacji chory powinien przyjmować od 1 do 4 różnych rodzajów leków. Kandydatów do zabiegu poddaje się dokładnej diagnostyce neurologicznej z wykorzystaniem wideo-EEG i technik neuroobrazowania. Do kryteriów wykluczających należą: współwystępowanie innych chorób neurologicznych, m.in. guzów mózgu, chorób neurodegeneracyjnych oraz chorób uniemożliwiających wszczęcie

elektrod, obecność napadów innych niż padaczkowe, $IQ < 70$, niemożność wykonania testów neuropsychologicznych, ciąża [8].

Stymulacja jądra przedniego wzgórza (ANT) - ANT jest ważną strukturą należącą do układu limbicznego, będącego jedną z głównych pętli neuronalnych zaangażowanych w proces rozprzestrzeniania się wyładowań padaczkowych. ANT ma połączenia m.in. z przednią częścią kory zakrętu obręczy (ACC), która odgrywa ważną rolę w procesach uwagowych, hamowaniu reakcji, kontroli poznawczej i emocjonalnej. Uszkodzenie lub modyfikacja w zakresie ANT zmniejszają częstotliwość napadów padaczkowych. Stymulacja tej struktury pozwala na redukcję napadów do 51% [8].



Grafika 3. Pacjent z chorobą Parkinsona podczas zabiegu wszczepienia elektrod. Zdjęcia autorskie.

Stymulacja jądra centralnego pośrodkowego wzgórza (CMN) - CMN ma rozległe połączenia z korą czołową, a jego aktywność wiąże się m.in. z pobudliwością korową i procesami uwagi. Stymulacja CMN jest skuteczna w kontrolowaniu różnych typów napadów padaczkowych. Najlepsze rezultaty obserwuje się w przypadku napadów uogólnionych oraz u osób z padaczką czołową [8].

Stymulacja przyśrodkowych części płata skroniowego (MTL) - Hipokamp jest jedną z najważniejszych struktur układu limbicznego, odpowiedzialną przede wszystkim za procesy pamięciowe. Prawdopodobny mechanizm DBS polega na aktywacji drogi przesywającej (łączącej korę śródwęchową z formacją hipokampa), co powoduje polisynaptyczne hamowanie neuronów odpowiedzialnych za wywoływanie napadów padaczkowych. Stymulację MTL proponuje się osobom cierpiącym na padaczkę skroniową i częściowe złożone napady padaczkowe. Stymulacja hipokampa uznawana jest za metodę efektywnie niwelującą napady padaczkowe, nawet do 70% [8].

Stymulacja jądra niskowzgórzowego (STN) - STN jest jedną ze struktur jąder podstawy, kluczową w zakresie połączeń korowo-podkorowych. Odgrywa ważną rolę w kontroli nie tylko procesów ruchowych, lecz także procesów emocjonalnych i poznawczych, m.in. w podejmowaniu decyzji. Prawdopodobny mechanizm stymulacji polega na aktywowaniu STN poprzez stymulację o wysokiej częstotliwości, co prowadzi do spadku pobudzenia, jakie STN wywołuje w substancji czarnej, i do hamowania tej struktury. STN DBS stosuje się w leczeniu objawów ruchowych, takich jak drżenie czy bradykineza, w chorobie Parkinsona. Ze względu na dość dobre efekty terapeutyczne uzyskiwane w tej chorobie oraz na wiele badań opisujących sposób implantacji, stosowane parametry i możliwe

skutki uboczne metoda ta zaczęła być rozpatrywana w leczeniu epilepsji. Ponadto struktura anatomiczna STN czyni je dobrym celem stymulacji za pomocą elektrod [8].

Stymulacja mózdku - Wpływ stymulacji mózdku na objawy epilepsji pozostaje niejasny, choć w niektórych badaniach szacuje się, iż pozwala ona na redukcję napadów padaczkowych do 27%. Mózdek był jednym z pierwszych celów stereotaktycznych stosowanych w DBS u chorych z epilepsją. Prawdopodobny mechanizm to hamowanie wzgórza i kory mózgowej poprzez stymulację komórek Purkiniego oraz ich włókien eferentnych przechodzących przez konary górne mózdku [8].

4. DBS a zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (OCD)

DBS w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych jest najlepiej udokumentowana. W ostatnich latach wskazywano wiele różnych obszarów mózgu jako potencjalne cele stymulacji. Pierwszą strukturą poddaną DBS w leczeniu OCD była przednia odnoga torebki wewnętrznej (*Anterior Limb of Internal Capsule* – ALIC) [9]. Kolejno stymulowano struktury w prążkowiu: jądro półleżące (*Nucleus Accumbens* – NAc), brzuszna torebka/brzusne prążkowie (*Ventral Capsule/Ventral Striatum* – VC/VS) i brzuszna część jądra ogoniastego. Ostatnie lata przyniosły propozycję nowych celów: jądra łożyskowego prążka krańcowego (*Bed Nucleus of the Stria Terminalis* – BNST), dolnego konaru wzgórza (*Inferior Thalamic Peduncle* – ITP) i górno-boczną gałąź pęczka przyśrodkowego przodomózgowia (*Medial Forebrain Bundle* – MFB) [10].

Tabela 1. Kryteria kwalifikacji do terapii DBS oraz wykluczające ją [10]

Kryteria	
Kwalifikacji do terapii DBS	Wykluczające terapię DBS
- Oporność na poprzednie leczenie (niewystarczająca skuteczność lub jej brak); - dwa cykle terapii SSRI w maksymalnej dawce przez co najmniej 12 tygodni; - jeden cykl leczenia kłomipraminą w maksymalnej dawce przez co najmniej 12 tygodni; - jedna terapia potencjalizująca atypowym lekiem przeciwpsychotycznym przez co najmniej 8 tygodni; - jeden cykl CBT – co najmniej 16 sesji terapeutycznych; - rozpoznanie OCD zgodne z kryteriami DSM-5; - wynik Y-BOCS co najmniej 28 punktów; - wynik GAF < 45 punktów; - co najmniej pięć lat trwania OCD. - Wiek od 18 do 65 lat. - IQ powyżej 80.	- Współistniejące: zaburzenie psychiczne (zaburzenie psychotyczne, zaburzenie afektywne dwubiegunowe, autyzm, ciężkie zaburzenia osobowości, uzależnienie od substancji psychoaktywnej, otępienie); - niestabilny stan somatyczny; - choroby OUN (w tym padaczka, PD, stwardnienie rozsiane); - Cięża

5. DBS a zaburzenie depresyjne nawracające (duże zaburzenie depresyjne; *Major Depressive Disorder* – MDD)

Etiologia MDD jest związana z nadmierną aktywnością w obszarach limbiczno-korowych mózgu. Zauważono, że DBS może hamować nadmierną stymulację i znormalizować działanie połączeń limbiczno-korowych, co może doprowadzić do ustąpienia objawów. Efekty głębokiej stymulacji mózgu stosowanej jako leczenie MDD nie są tak spektakularne, jak się spodziewano na początku. Wiele otwartych badań wykazało zmniejszenie objawów depresji po stymulacji różnych celów: VC/VS, SCG, MFB, NAc jednak wyniki badań z zaślepieniem nie były tak optymistyczne. Nasilenie objawów depresyjnych uległo znacznemu zmniejszeniu w większości badań, ale nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami ze stymulacją pozorowaną i aktywną [10].

Podspoidłowy odcinek zakrętu obręczy (*Subcallosal Cingulate Gyrus* – SCG) odgrywa ważną rolę w patofizjologii MDD. Obszar ten ma liczne połączenia z regionami mózgu biorącymi udział w rozwoju objawów MDD, w związku z tym bezpośrednia stymulacja SCG może mieć znaczenie kliniczne w leczeniu depresji. Pęczek przyśrodkowy przodomózgowia (*Medial Forebrain Bundle* – MFB) jest częścią układu nagrody, który łączy NAc, brzuszne pole nakrywki, ciało migdałowe oraz brzuszno-przyśrodkowe i boczne jądra podwzgórza [10].

Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia do terapii DBS pacjentów z MDD [10]

Kryteria	
Włączenia do terapii DBS	Wykluczające terapię DBS
— Oporność na poprzednie leczenie (brak lub niewystarczające działanie): trzy rzuty leczenia lekami przeciwdepresyjnymi w odpowiednich dawkach przez co najmniej 6 tygodni – w tym co najmniej jednorazowe leczenie inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym; - jednorazowa potencjalizacja litem lub lekiem przeciwpowietrznym drugiej generacji przez co najmniej 6 tygodni; - co najmniej jeden cykl CBT lub terapia interpersonalna (co najmniej 16 sesji terapeutycznych); jeden cykl terapii elektrowstrząsowej lub przeciwwskazania do tego leczenia. - Diagnoza MDD potwierdzona zgodnie z kryteriami DSM-5; - wynik co najmniej 20 punktów w <i>Skali depresji Hamiltona-17</i> (HDRS-17) lub 25 punktów w <i>Montgomery–Asberg Depression Rating Scale</i> (MADRS); - wynik GAF mniejszy niż 50 punktów; co najmniej 5 lat trwania MDD;	- Współistniejące zaburzenie psychiczne (zaburzenia psychotyczne, zaburzenia afektywne dwubiegunowe, autyzm, ciężkie zaburzenia osobowości, uzależnienie od substancji psychoaktywnej, otępienie); niestabilny stan somatyczny, zaburzenia OUN (w tym epilepsja, PD, stwardnienie rozsiane); - Cięża; - Obecność niektórych objawów związanych z MDD: zachowania autoagresywne, samookaleczenia, tendencje samobójcze, obecne ryzyko popełnienia czynów samobójczych, niestabilne i poważnie upośledzone funkcjonowanie;

- Wiek od 18 do 65 lat. - IQ ponad 80.	
---	--

6. DBS a zespół Tourett'a

Zespół Tourette'a (Tourette Syndrome – TS) to zespół objawów charakteryzujących się mimowolnymi tikami ruchowymi i głosowymi mającymi początek w dzieciństwie. Często współwystępuje z zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi i zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. Patomechanizm mimowolnych tików polega na zaburzeniu hamującego wpływu gałki bladej (GP) na jądra wzgórza. Wtórne zahamowanie transmisji dopaminergicznej w połączeniach wzgórzowo- -korowych objawia się zespołem hiperkinetycznym [11,12].

Najczęściej wybieranymi obszarami do DBS w TS są tzw. środkowo-przyśrodkowy kompleks przypęczkowy (Centromedian-Parafascicular Complex – CM/Pf) oraz przednia część jądra brzuszno-przedniego wzgórza. W gałce bladej wyodrębniono dwa różne cele: część tylnobrzuszną (GPi-pov), odpowiedzialną przede wszystkim za redukcję tików, oraz przednio-przyśrodkową, stanowiącą część układu limbicznego gałki bladej, odpowiedzialną za hamowanie impulsów uwalniających tiki [12, 13,14].

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczające do terapii DBS przez pacjentów z zespołem Tourett'a [10]

Kryteria	
Włączenia do terapii DBS	Wykluczające terapię DBS
- Oporność na poprzednie leczenie (brak efektu lub niewystarczający efekt): co najmniej trzy różne leki psychotropowe (głównie przeciwpsychotyczne); przynajmniej jeden cykl terapii interpersonalnej lub CBT (co najmniej 16 sesji terapeutycznych); - Diagnoza TS potwierdzona zgodnie z kryteriami DSM-5; wynik YGTSS co najmniej 35 punktów; co najmniej pięć lat trwania choroby; wynik GAF mniejszy niż 50 punktów; - Wiek od 25 do 65 lat. - IQ ponad 80.	- Współistniejące zaburzenie psychiczne (zaburzenia psychotyczne, choroba afektywna dwubiegunowa, autyzm, ciężkie zaburzenia osobowości, uzależnienie od substancji psychoaktywnej, otępienie); niestabilne stany somatyczne; zaburzenia OUN (w tym epilepsja, PD, stwardnienie rozsiane); - Ciąża.

7. Podsumowanie

Głęboka stymulacja mózgu jest metodą inwazyjną, ale przy dobrze dobranej lokalizacji umieszczenia elektrod, bardzo skuteczną w szeregu różnych zachorowań. Choroby wymienione w artykule są jedną z nielicznych zastosowań DBS. DBS są stosowane również w różnych chorobach psychicznych i neurodegeneracyjnych takich jak: jadłowstręt psychiczny, uzależnienie od substancji psychoaktywnych, choroba Alzheimera, zachowania agresywne.

Obecnie dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności terapii DBS w innych zaburzeniach psychicznych, w tym w chorobie

afektywnej dwubiegunowej (ChAD), schizofrenii i zaburzeniu stresowym pourazowym (PTSD) [15].

Bibliografia:

1. Montgomery, E. B., & Gale, J. T. (2008). Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(3), 388–407.
2. International Parkinson and Movement Disorder Society – Głęboka stymulacja mózgu w chorobie Parkinsona. Podstawowe informacje dla pacjenta. 2016r.
3. Tykocki, T., Mandat, T., & Nauman, P. (2010). Influence of subthalamic deep brain stimulation on dysautonomia observed in Parkinson's disease. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 44(3), 277–284.
4. Dostrovsky J.O., Lozano A.M. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002; 17 (supl. 3): S63-S68.
5. Bogucki, A., Sławek, J., Boczarska-jedynak, M., Gajos, A., Opala, G., Rudzińska, M., & Szczudlik, A. (2014). Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona: rekomendacje Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 10(1), 15–22.
6. Bogucki, A. (2013). Apomorfina w zaawansowanej chorobie Parkinsona. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 47(5), 476–483.
7. Redakcja naukowa Anna M. Badowska-Kozakiewicz. Patofizjologia człowieka. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2013, s.545 - 548
8. Potasz-Kulikowska, K. (2017). Wpływ głębokiej stymulacji mózgu na funkcje poznawcze i emocjonalne u chorych na epilepsję - przegląd bada. *Aktualności Neurologiczne*, 17(2), 87–95.
9. Who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en
10. Beszlej, J. A., Wieczorek, T., Kobyłko, A., Piotrowski, P., Siwicki, D., Weis Er, A., Fila-Witecka, K., Rymaszewska, J., & Tabak, P. (2019). Głęboka stymulacja mózgu (Deep Brain Stimulation)-nowe możliwości leczenia zaburzeń psychicznych Deep brain stimulation: new possibilities for the treatment of mental disorders. *Psychiatr. Pol. ONLINE FIRST Nr*, 135(4), 1–18.
11. Cheung MY, Shahed J, Jankovic J. Malignant Tourette syndrome. *Mov. Disord.* 2007; 22(12): 1743–1750.
12. Akbarian-Tefaghi L, Zrinzo L, Foltynie T. The use of deep brain stimulation in Tourette syndrome. *Brain Sci.* 2016; 6(3): E35.
13. Baldermann JC, Schüller T, Huys D, Becker I, Timmermann L, Jessen F i wsp. Deep brain stimulation for Tourette-syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul.* 2015; 9(2): 296–304.
14. Schrock LE, Mink JW, Woods DW, Porta M, Servello D, Visser-Vandewalle V i wsp. Tourette syndrome deep brain stimulation: A review and updated recommendations. *Mov. Disord.* 2015; 30(4): 448–471.
15. Gippert SM, Switala C, Bewernick BH, Kayser S, Bräuer A, Coenen VA i wsp. Deep brain stimulation for bipolar disorder – Review and outlook. *CNS Spectr.* 2017; 22(3): 254–257.

8. CUKRZYCA TYPU 2, OTYŁOŚĆ I NADCIŚNIENIE TĘTNICZE JAKO CZYNNIKI ZŁEGO ROKOWANIA U PACJENTÓW CHORYCH NA COVID-19

Arkadiusz Mercik¹, Paweł Urban¹, Aleksandra Kurczyk¹, Dominika Rudawska¹, Krzysztof Szczupiel¹, Katarzyna Szczepankiewicz¹, Olga Małochleb²

Uniwersytet Rzeszowski

¹ Kolegium Medyczne, Instytut Nauk Medycznych, Studenckie Koło Naukowe Diabetologii,

² Kolegium Nauk Przyrodniczych, Instytut Nauk Rolniczych, Ochrony i Kształtowania Środowiska

Aleja Rejtana 16c

35-959 Rzeszów

Email: pawelurbanm@gmail.com

1. Wprowadzenie

W listopadzie 2019 roku w mieście Wuhan, w Chińskiej prowincji Hubei, wybuchła epidemia nieznanego wirusa, która zapoczątkowała światową pandemię nowo rozpoznanego koronawirusa. Obecnie patogen ten znany jest jako SARS-CoV-2, a choroba przez niego wywoływana nazwana została COVID-19. [Wang i in. 2020; Sun i in. 2020] Jest to wirus RNA, który rozprzestrzenił się na cały świat, cechujący się wysoką zachorowalnością i śmiertelnością. W jego otocze znajduje się charakterystyczna proteina, tzw. białko spike, przez które wirus łączy się z ACE2 – enzymem konwertującym angiotensynę 2, który znajduje się na pęcherzykach płucnych. [Jin i in. 2020; Wan i in. 2020]

Po połączeniu się z ACE2 wirus wnika do komórek, gdzie zachodzi jego replikacja, która stymuluje szlaki odporności humoralnej i komórkowej. W ciężkich przypadkach infekcja może prowadzić do tzw. burzy cytokinowej, która może wywołać ciężkie zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), uszkodzenie nerek, serca, zakrzepicę, co może prowadzić do udaru, oraz niewydolność wielonarządową. [Li i in. 2020]

Sama infekcja może mieć przebieg bezobjawowy, a w przebiegu jawnym objawy wywoływane przez COVID-19 są mocno zróżnicowane, od łagodnej infekcji górnych dróg oddechowych, przez bardzo ciężki przebieg z niewydolnością wielonarządową. [Li i in. 2020]

W przebiegu COVID-19 duży jest odsetek chorych, którzy mają jedną lub wiele chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, otyłość, dyslipidemię, choroby nerek i układu krążenia. Podeszły wiek jest również jednym z czynników wpływającym na gorsze rokowanie. [Zhou i in. 2020; Lighter i in. 2020]

2. Cukrzyca

Osoby z cukrzycą są na ogół dotknięte przewlekłym stanem zapalnym o niskim nasileniu, który może ułatwiać wystąpienie burzy cytokinowej [Mehta i in., 2020]. Pierwsze badanie cech biochemicznych pacjentów z COVID-19 z cukrzycą wykazało, że bezwzględna liczba limfocytów jest u nich niższa niż u osób bez cukrzycy, podczas gdy liczba neutrofilów jest wyższa [Guo i in., 2020]. Podwyższony poziom D-dimerów i ferrytyny może przyczyniać się do zwiększonego ryzyka powikłań mikronaczyniowych i makronaczyniowych, przy

występującym u osób chorych na cukrzycę zapaleniu naczyń o niskim nasileniu [Cheema, 2020]. Może to prowadzić do częstszych incydentów sercowo-naczyniowych, zakrzepowozatorowych i zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). W ogólnokrajowym badaniu we Francji powikłania mikronaczyniowe i makronaczyniowe cukrzycy były istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności u pacjentów z COVID-19 [Cariou i in., 2020].

U niektórych pacjentów z COVID-19 dochodzi do wystąpienia potencjalnie zagrażającego życiu zjawiska - burzy cytokinowej. Stan ten związany jest z nadmierną aktywacją komórek układu odpornościowego oraz produkcją dużej ilości cytokin i mediatorów odpowiedzi zapalnej, które gromadząc się w narządach prowadzą do ich niewydolności [Hu B, Huang S, Yin L, 2021]. Wykazano korelację między poziomami IL-6 i dehydrogenazy mleczanowej ze stopniem zaawansowania choroby. Ponadto poprzez nasilający się stres oksydacyjny, IL-6 może pośrednio uszkadzać białka, lipidy i DNA, oraz zaburzać prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Efektem może być szybka progresja choroby u osób z cukrzycą [Lim i in., 2021].

Zakażenie SARS-CoV-2 zwiększa tempo przemiany materii, powodując niedotlenienie tkanek, co wywołuje śródmiąższowe uszkodzenie płuc i zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) [Huang, 2020]. Pacjenci z cukrzycą i COVID-19 wykazują rozregulowanie homeostazy glukozy, nasilenie stanu zapalnego i upośledzenie funkcji układu odpornościowego [Zhou, 2020]. Te stany zwiększają stres oksydacyjny, produkcję cytokin i dysfunkcję śródbłonna, co prowadzi do podwyższonego ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej i uszkodzenia ważnych narządów [Teuwen i in., 2020]. Wszystkie te czynniki przyczyniają się do zwiększenia ciężkości COVID-19 i szybkiej progresji do niewydolności krążeniowo-oddechowej u pacjentów z cukrzycą.

Mechanizmy obronne u osób chorych na cukrzycę nie funkcjonują prawidłowo. W szczególności dotyczy to odpowiedzi ze strony neutrofilów, które wykazują zaburzenia w procesie migracji do miejsc zapalnych, uwalniania proteaz litycznych, fagocytozy, produkcji reaktywnych form tlenu (ROS) i apoptozy [Hatanaka i in., 2006]. Wykazano nadmierne uwalnianie czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), (IL)-1 β i IL-8, co zwiększa podatność na patogeny. Zmieniony jest także fenotyp i aktywność komórek NK w cukrzycy – następuje spadek liczby receptorów rozpoznających wirusa oraz receptorów aktywujących limfocyty T [Berrou i in., 2013].

Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 może również prowadzić do wzrostu poziomu mediatorów stanu zapalnego we krwi, w tym lipopolisacharydu, cytokin prozapalnych i toksycznych metabolitów. Modulacja aktywności komórek NK (zwiększenie lub zmniejszenie aktywności) oraz wytwarzanie IFN γ może prowadzić do zwiększenia przepuszczalności śródmiąższowej i/lub naczyniowej dla produktów prozapalnych. Ponadto infekcja SARS-CoV-2 prowadzi do nasilenia produkcji reaktywnych form tlenu (ROS) [Teuwen i in., 2020]. Efektami działań wirusa są zwłóknienie płuc, ostre uszkodzenie płuc i zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS). Produkcja ROS i aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) przez wirusa powodują oporność na insulinę, hiperglikemię i uszkodzenia śródbłonna naczyń [Kuba, Imai, Penninger, 2006].

COVID-19 wykorzystuje ludzki enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2) jako receptor wejścia komórkowego [Wu i in., 2020]. Ekspresję ACE2 wykryto w wielu

narządach, w tym w nerkach, sercu, jądrach, płucach, trzustce, pęcherzu, żołądku, jelicie krętym i wątrobie [Gembardt i in., 2005], co może wyjaśniać niewydolność wielonarządową obserwowaną u niektórych pacjentów z COVID-19. Aktywacja systemu renina-angiotensyna-aldosteron następuje podczas utraty objętości krwi, spadku ciśnienia krwi lub spadku stężenia Na^+ w surowicy, co sprzyja uwalnianiu reniny w komórkach przykłębuszkowych, w nerkach. Renina rozszczepia angiotensynogen, aby uwolnić angiotensynę I, która jest dalej przekształcana przez ACE1 w angiotensynę II. Ta ostatnia jest silnym środkiem zwężającym naczynia i rozkładana jest przez ACE2, który rozszczepia angiotensynę II z wytworzeniem Ang. Ang jest cząsteczką specyficzną dla receptorów związanych z rozszerzeniem naczyń. Dlatego też wirusowe zmniejszenie ACE2 w SARS-CoV-2 może powodować obkurczenie naczyń, przyczyniając się do mikroangiopatii [Muniangi-Muhitu, 2020].

W wyniku infekcji monocyty i makrofagi stają się wysoce glikolityczne, a energia pochodząca z tego procesu jest głównym czynnikiem umożliwiającym replikację SARS-CoV-2, dlatego hiperglikemia może sprzyjać namnażaniu wirusa [Codo i in., 2020]. Cukrzyca jest również związana ze zwiększonym poziomem plazminogenu, co najprawdopodobniej zwiększa zjadliwość SARS-CoV-2 poprzez rozszczepianie białka spike [Ji i in., 2020].

Jak dotąd informacje dotyczące wpływu cukrzycy na COVID-19 często nie różnicują jej głównych typów i dotyczą głównie cukrzycy typu 2, ze względu na większą częstość jej występowania [Holman N i in., 2020]. Badanie populacyjne z Niemiec nie wykazało wpływu pandemii Sars-CoV-2 na przewidywaną liczbę nowo zdiagnozowanych pacjentów pediatrycznych z cukrzycą typu 1. To samo badanie wykazało jednak statystycznie istotny wzrost cukrzycowej kwasicy ketonowej i ciężkiej kwasicy ketonowej u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 w przebiegu COVID-19 [Kamrath i in., 2020]. Wyjaśnieniem tego zjawiska może być strach pacjentów przed zachorowaniem na COVID-19, co powoduje opóźnienie wizyty w szpitalu.

W badaniu kohortowym w Szkocji ogólne ryzyko zgonu lub leczenia COVID-19 na oddziale intensywnej opieki medycznej było znacznie podwyższone u osób z cukrzycą typu 1 i typu 2 w porównaniu z populacją podstawową. Wśród osób z cukrzycą w Szkocji ryzyko zgonu lub leczenia COVID-19 na oddziale intensywnej opieki medycznej wzrastało wraz z wiekiem pacjenta [McGuarnaghan, 2021]. W badaniu populacyjnym z Anglii, między 1 marca 2020 roku i 11 maja 2020 roku wystąpiło 23 698 zgonów szpitalnych związanych z COVID-19. Około jedna trzecia wystąpiła u osób z cukrzycą: 7434 (31,4%) u osób z cukrzycą typu 2; 364 (1,5%) u osób z cukrzycą typu 1; 69 (0,3%) u osób z innymi typami cukrzycy. Po korekcji pod względem wieku, płci, pochodzenia etnicznego, warunków społeczno-ekonomicznych i regionu, osoby z cukrzycą typu 1 lub 2 miały większe szanse na zgon w szpitalu z powodu COVID-19 niż osoby bez cukrzycy. Dalsze korekty pod względem chorób współistniejących sercowo-naczyniowych nieznacznie osłabiły te powiązania, ale szanse zgonu związanego z COVID-19 pozostały znacznie większe niż u osób bez cukrzycy [Barron, 2020].

3. Otyłość

W 2009 roku, podczas pandemii grypy H1N1, zauważono związek pomiędzy otyłością a zachorowalnością, ciężkością przebiegu choroby oraz śmiertelnością w wyniku choroby [Diaz i in., 2011]. Niedługo po wybuchu pandemii COVID-19 zaczęły się pojawiać podobne

doniesienia dotyczące SARS-CoV 2. Otyłość wpływa negatywnie na funkcję płuc, zarówno mechanicznie utrudniając efektywną wentylację, jak i poprzez działanie prozapalne [Dixon i in., 2018].

Raport z USA wykazał, że wśród pacjentów poniżej 60 roku życia chorujących na COVID-19, osoby z BMI w przedziale 30-35 kg/m² oraz osoby z BMI >35 kg/m² były przyjmowane na oddział intensywnej terapii kolejno 1.8 i 3.6 razy częściej niż osoby o prawidłowej masie ciała [Lighter i in., 2020]. Na podstawie trzech badań kohortowych ustalono, że otyłość jest negatywnym czynnikiem rokowniczym u chorych na COVID-19, wpływającym bezpośrednio na ciężkość przebiegu choroby oraz konieczność hospitalizacji [Tamara i in., 2020]. Różne metaanalizy wykazały także korelacje pomiędzy BMI pacjentów a częstotliwością i ciężkością występowania powikłań po przebyciu infekcji [Malik i in., 2020], częstością hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii [Sales-Peres i in., 2020] oraz śmiertelnością [Pranata i in., 2020].

Otyłość powoduje wystąpienie w organizmie przewlekłego stanu zapalnego, wpływającego negatywnie na mechanizmy obronne gospodarza i zwiększającego podatność na zachorowanie na choroby zakaźne [Frydrych i in., 2018]. Przewlekły stan zapalny jest powodowany przez dysfunkcję tkanki tłuszczowej. Hipertroficzne adipocyty mają niższy próg aktywacji siateczki śródplazmatycznej a także mitochondrialnej odpowiedzi na stres, co sprzyja powstawaniu stanu zapalnego w tkance tłuszczowej, w której pojawia się nacieki leukocytarne [Guilherme i in., 2008; Sartipy i in., 2003]. Tkanka tłuszczowa wydziela ponadto prozapalne cytokiny, powodując uogólnione zapalenie o niskim natężeniu [Frasca i in., 2017]. SARS-CoV-2 wykorzystuje ludzki enzym konwertujący angiotensynę-2, który umożliwia mu wnikanie do komórek gospodarza. ACE-2 występuje między innymi na powierzchni adipocytów, co może sugerować występowanie powinowactwa SARS-CoV-2 do tkanki tłuszczowej [Patel i in., 2016].

Leptyna wpływa na hematopoezę zachodzącą w szpiku, wytwarzanie, rozwój i różnicowanie limfocytów T, jest także ważna dla wrodzonej odpowiedzi immunologicznej [Cava i in., 2004; Mattioli i in., 2005]. W otyłości mamy do czynienia z nadmiarem leptyny oraz zjawiskiem leptynoooporności, co ostatecznie powoduje stan względnego niedoboru tego hormonu, a co za tym idzie, upośledzenie wyżej wymienionych procesów. U osób otyłych obniżony jest poziom adiponektyny, która odgrywa rolę przeciwzapalną oraz zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę [Ouchi i in., 2007]. W ostatnich latach pojawiły się dowody świadczące o zmniejszonej aktywności zarówno limfocytów T jak i B u otyłych badanych [O'Rourke i in., 2005; Paich i in., 2013]. Zmiany w wyżej wymienionych procesach, towarzyszące zaburzeniom gospodarki hormonalnej związanym z otyłością, mogą być jednym z czynników powodujących cięższy przebieg choroby.

Układ dopełniacza najprawdopodobniej pełni ważną rolę w odpowiedzi organizmu na infekcję SARS-CoV-2 [Gralinski i in., 2018]. Wykazano, że wyższy odsetek tkanki tłuszczowej koreluje ze zwiększoną aktywnością układu dopełniacza [Karkhaneh i in., 2017], co potencjalnie może zwiększać ryzyko wystąpienia burzy cytokinowej [Mehta i in., 2020].

Coraz więcej badań wykazuje, że otyłość istotnie wpływa na mechanikę i fizjologię płuc. Pacjenci otyli mają zmniejszone objętości oddechowe oraz podatność płuc, nieprawidłową dystrybucję wentylacji i perfuzji, a także niewydolność mięśni oddechowych [Rutting i in., 2020]. Osoby otyłe są bardziej narażone na wystąpienie astmy, duszności,

niewydolności oddechowej i zatorowości płucnej w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała [Rutting i in., 2020; Movahed i in., 2019]. Wyżej wymienione uwarunkowania prowadzą do zwiększonej szansy wystąpienia niewydolności oddechowej i niewydolności wielonarządowej w przypadku zachorowania na COVID-19.

W trakcie prowadzenia terapii otyłych pacjentów cierpiących na COVID-19 należy wziąć pod uwagę następujące kwestie. Leki przeciwwirusowe i szczepionki mogą wykazywać u nich zmniejszoną skuteczność [Honce i in., 2019], co jest związane zarówno z przewlekłym stanem zapalnym spowodowanym otyłością, jak i z jej wpływem na cykl życia wirusa i odpowiedź immunologiczną [Honce i in., 2020]. Pacjenci otyli wykazują się tendencją do dłuższego okresu infekcyjności, co nasuwa pytanie, czy osoby te powinny być obejmowane dłuższą kwarantanną [Luzi i in., 2020]. W przebiegu infekcji nie jest wskazane stosowanie u chorego restrykcyjnej diety, lecz łagodne ograniczenie kalorii. Umiarkowane ćwiczenia fizyczne, adekwatne do stanu chorego, również są rekomendowane.

Takie postępowanie w krótkim czasie poprawia funkcjonowanie układu immunologicznego u chorych otyłych [Zheng i in., 2015].

4. Nadciśnienie tętnicze

Mechanizm wpływu nadciśnienia na COVID-19 jest obecnie niejasny, ale sugeruje się kilka hipotez. SARS-CoV-2 atakuje komórki nabłonka pęcherzyków płucnych poprzez enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2) [Tipnis i in., 2000]. Niektóre badania wykazały, że podawanie niektórych leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny [Ferrario i in., 2005] i blokery receptora angiotensyny [Klimas i in., 2015], może wiązać się ze zwiększoną ekspresją ACE2 na powierzchni komórki, a tym samym ostatecznie dostarczać SARS-CoV-2 większą liczbę punktów uchwytu do infekowania komórek. Nie można jednak wykluczyć, że pacjenci z nadciśnieniem poddani inhibicji układu renina-angiotensyna-aldosteron, szczególnie ci przyjmujący ACEi, mogą być bardziej podatni na zakażenie SARS-CoV-2, co ostatecznie przełoży się na wyższe ryzyko rozwoju powikłań z powodu COVID-19 [Kuster i in., 2020]. Według innych doniesień, osoby z nadciśnieniem mogą doświadczać obniżonej ekspresji ACE2, które po związaniu przez SARS-CoV-2 osłabiają resztkowe ACE2, prowadząc do podwyższonych poziomów angiotensyny II napędzających rozwój COVID-19 [Henry i in., 2020]. Ponadto dowody jednoznacznie potwierdzają, że zarówno nadciśnienie płucne, jak i układowe są czynnikami ryzyka niekorzystnej progresji u pacjentów z zapaleniem płuc [Chalmers i in., 2008]. Dlatego prawdopodobne jest, że współwystępowanie nadciśnienia i zakażenia SARS-CoV-2 będzie współdziałać, zwiększając ryzyko niekorzystnego rokowania COVID-19 w porównaniu z pacjentami z prawidłowym ciśnieniem tętniczym.

W badaniu kohortowym zespołu Zhong brało udział łącznie 983 pacjentów z COVID-19 (kobiety 48%; mężczyźni 52%). W grupie z nadciśnieniem zaobserwowano istotnie większe szanse na 60-dniową śmiertelność ($p=0,017$). W grupie z nadciśnieniem, nawet po skorygowaniu w analizie wieloczynnikowej, podgrupa pacjentów w wieku 70 lat i starszych miała wyższą śmiertelność 28-dniową i całkowitą śmiertelność 60-dniową niż w innych podgrupach wiekowych ($p<0.05$) [Zhong i in., 2021].

Metaanaliza Zhanga i innych zauważyła, że wskaźnik ciężkości COVID-19 u pacjentów z nadciśnieniem był znacznie wyższy niż u pacjentów bez nadciśnienia (37,58% vs 19,73%).

Ponadto prawdopodobieństwo ciężkiego przebiegu COVID-19 dla pacjentów z nadciśnieniem i bez nadciśnienia wynosiło 2,21 u pacjentów w wieku <50 lat i 2,32 u pacjentów 50 lat.

Dodatkowo do analizy śmiertelności z powodu choroby włączono sześć badań ze 151 zgonami z 2116 przypadków COVID-19. Badanie to wykazało, że pacjenci z nadciśnieniem mieli prawie 3,48-krotnie wyższe ryzyko zgonu z powodu COVID-19. Połączone prawdopodobieństwo śmiertelności związanej z COVID-19 z powodu nadciśnienia w porównaniu do pacjentów bez nadciśnienia było 6,43 razy większe u pacjentów w wieku <50 lat i 2,66 razy większe u pacjentów ≥ 50 lat [Zhang i in., 2020].

Pranata i in. przeprowadzili metaanalizę, szukając związku obejmującego wyłącznie nadciśnienie i ciężkość/śmiertelność COVID-19. Przegląd prac obejmował 6560 pacjentów z 30 badań opublikowanych w PUBMED i innych bazach danych. Autorzy stwierdzili, że rozpoznanie nadciśnienia tętniczego wiązało się ze zwiększoną o 2,21 raza śmiertelnością i nasileniem COVID-19 zwiększonym o 2,04 razy. Jednak związek między nadciśnieniem a gorszymi wynikami zakażenia COVID-19 może wynikać z większej częstości chorób współistniejących i bardziej zaawansowanego wieku tych osób [Pranata i in., 2020].

W dużym przeglądzie obejmujących 99,918 pacjentów z COVID-19 w 24 różnych badaniach zauważono, iż mężczyźni (66,2%) są bardziej podatni na rozwój stanu ciężkiego lub zgon niż kobiety (33,8%), prawdopodobnie ze względu na ochronę chromosomu X i hormonów płciowych, które odgrywają ważną rolę w odporności wrodzonej i nabytej. Jednocześnie mężczyźni mają tendencję do prowadzenia niezdrowego stylu życia, częściej zmagają się z nawykami takimi jak palenie tytoniu, oraz częściej cierpią na choroby współistniejące, które według doniesień wiążą się ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Starsi pacjenci (>60 lat) z nadciśnieniem mieli 3.12-krotnie większe ryzyko zgonu z powodu COVID-19. Może to być spowodowane tym, że waga i masa mięśniowa osób starszych zaczynają spadać i powodują starzenie się układu odpornościowego [Du i in., 2020].

W innym chińskim przeglądzie, na podstawie 19 badań z 15 302 przypadkami, nadciśnienie tętnicze było istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań u pacjentów z COVID-19 - częstość występowania powikłań była zwiększona o 1,44. Spośród 19 badań 12 raportowało skorygowany OR (iloraz szans), a 7 raportowało skorygowany HR (względne ryzyko). Na podstawie zarówno 12 badań z poprawką OR z 8173 przypadkami (OR = 1,37) jak i 7 badań z poprawką HR z 7129 przypadków (HR = 1,55), stwierdzono istotną korelację między nadciśnieniem tętniczym a gorszym rokowaniem w przebiegu COVID-19 [Liang i in., 2020].

Metaanaliza zespołu de Almeida-Pititto wykazała, że cukrzyca i nadciśnienie były umiarkowanie związane z częstszą ciężkością choroby i większą śmiertelnością COVID-19: cukrzyca - ciężkość choroby 2,35 razy częstsza, śmiertelność 2,5 raza większa; nadciśnienie tętnicze - ciężkość choroby 2,98 razy częstsza, śmiertelność 2,88 razy większa.

Stosowanie ACEI/ARB nie było związane z nasileniem COVID-19 [de Almetta-Pititto i in., 2020].

W badaniu kohortowym zespołu Wei, sprawdzano wpływ nadciśnienia tętniczego na rokowanie 498 kolejno hospitalizowanych pacjentów z potwierdzonym laboratoryjnie COVID-19 w Chinach. Korzystając z regresji logistycznej, autorzy ocenili związek między nadciśnieniem a prawdopodobieństwem ciężkiej choroby z uwzględnieniem czynników zakłócających. Zaobserwowano, że ponad 16% włączonych pacjentów wykazywało istniejące wcześniej nadciśnienie przy przyjęciu. Cięższe przypadki COVID-19 wystąpiły u osób z nadciśnieniem niż u osób bez nadciśnienia (21% vs 10%, $p = 0,007$). Nadciśnienie związane było ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej choroby, które nie było modyfikowane przez inne czynniki demograficzne, takie jak wiek, płeć i ciśnienie krwi przy przyjęciu [Wei i in., 2021].

Do nigeryjskiego badania kohortowego włączono 2075 osób dorosłych z COVID-19. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego, najczęstszej choroby współistniejącej, wynosiła 17,8%, następne w kolejności były cukrzyca (7,2%) i astma (2,0%). Ogólna śmiertelność wyniosła 4,2%, a śmiertelność wśród osób z nadciśnieniem 13,7%. Ciężkie objawy i śmiertelność były istotnie wyższe wśród osób z nadciśnieniem, a wskaźniki przeżycia były istotnie obniżone przez obecność dodatkowych chorób współistniejących do 50% z 91% dla osób z samym nadciśnieniem i z 98% dla wszystkich pozostałych pacjentów ($P < 0,001$).

Po uwzględnieniu innych czynników (wiek i płeć) ciężki przebieg COVID-19 i ilość zgonów były wyższe u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Dla osób z nadciśnieniem ryzyko względne ciężkiego przebiegu było 2,41 razy większe, a ryzyko względne zgonu było 2,30 razy większe. Dla osób z dodatkowymi chorobami współistniejącymi względne ryzyko ciężkiego przebiegu było 3,76 razy większe, a ryzyko względne zgonu było 6,63 razy większe.

Nadciśnienie stwarzało zwiększone ryzyko ciężkiej zachorowalności (ok. 4-krotnie) i zgonu (ok. 7-krotnie) z powodu COVID-19 w obecności wielu chorób współistniejących [Abayomi i in., 2021].

5. Podsumowanie

Pacjenci z COVID-19 i chorobami współistniejącymi mają wyższe ryzyko przyjęcia na OIOM, konieczności zastosowania mechanicznej intubacji i zgonu. Cukrzyca, otyłość oraz nadciśnienie tętnicze mają wyraźne znaczenie w funkcjonowaniu układu odpornościowego, co wiąże się z cięższymi konsekwencjami choroby COVID-19. Przewlekły stan zapalenia, nadekspresja ACE2 i nadpobudliwość immunologiczna (burza cytokinowa) są jednymi z głównych przyczyn gorszego rokowania. Istnieje potrzeba dalszych badań nad wpływem powyższych schorzeń metabolicznych na funkcjonowanie i budowę płuc, a także nad związkiem cukrzycy z podatnością na zakażenie wirusem SARS-CoV-2.

Bibliografia:

1. Abayomi A, Osibogun A, Kanma-Okafor O, et al. Morbidity and mortality outcomes of COVID-19 patients with and without hypertension in Lagos, Nigeria: a retrospective cohort study [published correction appears in Glob Health Res Policy. 2021 Aug

- 13;6(1):28]. *Glob Health Res Policy*. 2021;6(1):26. Published 2021 Jul 29. doi:10.1186/s41256-021-00210-6
2. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*.
3. Berrou J, Fougeray S, Venot M, et al. Natural killer cell function, an important target for infection and tumor protection, is impaired in type 2 diabetes. *PloS one*. 2013;8(4):e62418.
4. Cariou B, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63:1500–1515. doi: 10.1007/s00125-020-05180
5. Cava AL, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2004;4(5):371-379.
6. Chalmers J.D., Singanayagam A., Hill A.T. Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community acquired pneumonia. *Thorax*. 2008;63(8):698–702.
7. Cheema AK, et al. Integrated datasets of proteomic and metabolomic biomarkers to predict its impacts on comorbidities of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2020;13:2409–2431. doi: 10.2147/DMSO.S244432.
8. Codo AC, et al. Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 α /glycolysis-dependent axis. *Cell Metab*. 2020;32:437–446.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.007.
9. de Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, de Souza FD, Rodacki M, Bertoluci MC; Brazilian Diabetes Society Study Group (SBD). Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2020 Aug 31;12:75. doi: 10.1186/s13098-020-00586-4. PMID: 32874207; PMCID: PMC7456786.
10. Díaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I, et al. Impact of Obesity in Patients Infected With 2009 Influenza A(H1N1). *Chest*. 2011;139(2):382-386.
11. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2018;12(9):755-767.
12. Du Y, Zhou N, Zha W, Lv Y. Hypertension is a clinically important risk factor for critical illness and mortality in COVID-19: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(3):745-755. doi:10.1016/j.numecd.2020.12.009
13. Ferrario Carlos M., Jewell Jessup, Chappell Mark C. Effect of AngiotensinConverting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605–2610.
14. Frasca D, Blomberg B, Paganelli R. Aging, Obesity, and Inflammatory Age-Related Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1754
15. Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, Ward PA, Delano MJ. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *Journal of Leukocyte Biology*. 2018;104(3):525-534.
16. Gembardt F, Sterner-Kock A, Imboden H, et al. Organ-specific distribution of ACE2 mRNA and correlating peptidase activity in rodents. *Peptides*. 2005;26(7):1270-1277.

17. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, et al. Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. *mBio*. 2018;9(5):e01753-01718.
18. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2008;9(5):367-377.
19. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020:e3319.
20. Hatanaka E, Monteagudo PT, Marrocos MSM, Campa A. Neutrophils and monocytes as potentially important sources of proinflammatory cytokines in diabetes. *Clinical & Experimental Immunology*. 2006;146(3):443-447.
21. Henry B.M., Vikse J. Clinical characteristics of COVID-19 in China. *N Engl J Med*. 2020
22. Holman N, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:823–833. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0.
23. Honce R, Karlsson EA, Wohlgemuth N, et al. Obesity-Related Microenvironment Promotes Emergence of Virulent Influenza Virus Strains. *mBio*. 2020;11(2):e03341-03319.
24. Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(1071)
25. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):250-256. doi:10.1002/jmv.26232
26. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
27. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiological reviews*. 2020;100(3):1065-1075
28. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12:372.
29. Kamrath C, et al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. *JAMA*. 2020;324:801–804. doi: 10.1001/jama.2020.13445.
30. Karkhaneh M, Qorbani M, Mohajeri-Tehrani MR, Hoseini S. Association of serum complement C3 with metabolic syndrome components in normal weight obese women. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 2017;16:49.
31. Klimas J., Olvedy M., Ochodnicka-Mackovicova K., Kruzliak P., Cacanyiova S., Kristek F. Perinatally administered losartan augments renal ace 2 expression but not cardiac or renal mas receptor in spontaneously hypertensive rats. *J Cell Mol Med*. 2015;19(8):1965–1974.
32. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2006;6:271–276. doi: 10.1016/j.coph.2006.03.001.
33. Kuster G.M., Otmar P., Thilo B., Qian Z., Raphael T., Philip H. Sars-cov 2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with covid-19? *Eur Heart J*. 2020 doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235

34. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10:102-108.
35. Liang X, Shi L, Wang Y, et al. The association of hypertension with the severity and mortality of COVID-19 patients: Evidence based on adjusted effect estimates. *J Infect.* 2020;81(3):e44-e47. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.060
36. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020.
37. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2020.
38. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):11-30. doi:10.1038/s41574-020-00435-4
39. Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol.* 2020:1-6.
40. Malik VS, Ravindra K, Attri SV, Bhadada SK, Singh M. Higher body mass index is an important risk factor in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020 Nov;27(33):42115-42123. doi: 10.1007/s11356-020-10132-4. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32710359; PMCID: PMC7380664.
41. Mattioli B, Straface E, Quaranta MG, Giordani L, Viora M. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming. *Journal of Immunology.* 2005;175(5):3446-3446.
42. McGurnaghan SJ, Weir A, Bishop J, et al. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(2):82-93. doi:10.1016/S2213-8587(20)30405-8
43. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034
44. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034.
45. Movahed MR, Khoubyari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. *Respiratory investigation.* 2019;57(4):376-379.
46. Muniangi-Muhitu H, Akalestou E, Salem V, Misra S, Oliver NS, Rutter GA. Covid-19 and Diabetes: A Complex Bidirectional Relationship. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:582936. Published 2020 Oct 8. doi:10.3389/fendo.2020.582936
47. O'Rourke RW, Kay T, Scholz MH, et al. Alterations in T-Cell Subset Frequency in Peripheral Blood in Obesity. *Obesity Surgery.* 2005;15(10):1463-146
48. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clinica Chimica Acta.* 2007;380(1):24-30
49. Paich HA, Sheridan PA, Handy J, et al. Overweight and obese adult humans have a defective cellular immune response to pandemic H1N1 Influenza a virus. *Obesity.* 2013;21(11):2377-2386.

50. Patel VB, Basu R, Oudit GY. ACE2/Ang 1-7 axis: A critical regulator of epicardial adipose tissue inflammation and cardiac dysfunction in obesity. *Adipocyte*. 2016;5(3):306-311.
51. Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020 Apr-Jun;21(2):1470320320926899. doi: 10.1177/1470320320926899. PMID: 32408793; PMCID: PMC7231906.
52. Pranata R, Lim MA, Yonas E, Vania R, Lukito AA, Siswanto BB, Meyer M. Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose-response meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2021 Mar;47(2):101178. doi: 10.1016/j.diabet.2020.07.005. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32738402; PMCID: PMC7388778.
53. Rutting S, Mahadev S, Tonga KO, et al. Obesity alters the topographical distribution of ventilation and the regional response to bronchoconstriction. *Journal of Applied Physiology*. 2020;128(1):168-177.
54. Sales-Peres SHC, de Azevedo-Silva LJ, Bonato RCS, Sales-Peres MC, Pinto ACDS, Santiago Junior JF. Coronavirus (SARS-CoV-2) and the risk of obesity for critically illness and ICU admitted: Meta-analysis of the epidemiological evidence. *Obes Res Clin Pract*. 2020 Sep-Oct;14(5):389-397. doi: 10.1016/j.orcp.2020.07.007. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32773297; PMCID: PMC7396969.
55. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(12):7265-7270.
56. Sun J, He W-T, Wang L, et al. COVID-19: epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends Mol Med*. 2020;26:483-495.
57. Tamara A., Tahapary D.L. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):655–659. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.020.
58. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol*. 2020;20:389–391. doi: 10.1038/s41577-020-0343-0.
59. Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R., Karran E., Christie G., Turner A.J. A human homolog of angiotensin-converting enzyme cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2000;275(43):33238–33243.
60. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol*. 2020;94:e00127-e00120.
61. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020;92:568-576.
62. Wei ZY, Qiao R, Chen J, et al. The influence of pre-existing hypertension on coronavirus disease 2019 patients. *Epidemiol Infect*. 2021;149:e4. Published 2021 Jan 5. doi:10.1017/S0950268820003118
63. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-269.

64. Zhang J, Wu J, Sun X, et al. Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e106. Published 2020 May 28. doi:10.1017/S095026882000117X
65. Zheng Q, Cui G, Chen J, et al. Regular Exercise Enhances the Immune Response Against Microbial Antigens Through Up-Regulation of Toll-like Receptor Signaling Pathways. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2015;37(2):735-746.
66. Zhong L, Wu Y, Gao J, et al. Effects of hypertension on the outcomes of COVID-19: a multicentre retrospective cohort study. *Ann Med.* 2021;53(1):770-776. doi:10.1080/07853890.2021.1931957
67. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-1062.

9. PĘCHERZ NADREAKTYWNY

Anna Zwierzyńska

Uniwersytet Jana Kochanowskiego

Collegium Medicum

aleja IX Wieków Kielc 19A,

25-317 Kielce

E-mail: anna.zwierzyńska@o2.pl

Artur Dąbkowski

Uniwersytet Jana Kochanowskiego

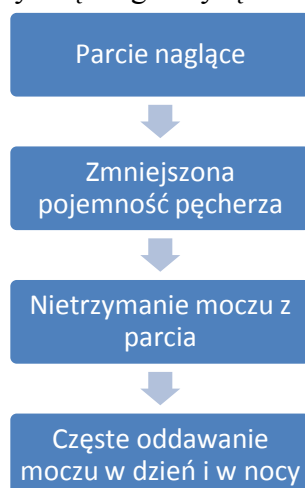
Collegium Medicum

aleja IX Wieków Kielc 19A,

25-317 Kielce

E-mail: artur.dab96@wp.pl

Nietrzymanie moczu stanowi problem wśród kobiet starszych jak i młodych. Wśród młodych zjawisko to pojawia się po porodach zabiegowych lub po urodzeniu płodów z dużą masą ciała tzw. makrosomicznych. Mimo że dotyczy on dużej grupy społeczeństwa jest rzadko poruszany. Będąc stałym elementem kulturowym stanowiąc temat tabu. Kobiety niejednokrotnie będąc na wizytach u lekarza pierwszego kontaktu nie poruszają istotnego problemu jakim jest nietrzymanie moczu. Wynika to z braku prostej komunikacji lekarz–pacjent, która umożliwiłaby efektywną diagnostykę i skuteczną terapię. [Radziszewski, 2014]



Rycina 1. Skutki parcia naglącego

Źródło: opracowano na podstawie: Radziszewski P. Nietrzymanie moczu – poradnik. Warszawa. SMPC. 2014.

Pacjentki mają opory w omawianiu problemu jakim jest nietrzymanie moczu z lekarzem. Dlatego tak często objawy związane z tym schorzeniem są maskowane i niezgłaszane podczas wizyt u lekarza. Do najczęstszych objawów tego schorzenia zaliczamy nietrzymanie moczu i nieprzyjemny zapach. Kobiety żeby zamaskować dolegliwości związane z tym problemem zmieniają styl życia ograniczając ilość spożywanych płynów i nie oddalając się za daleko od domu lub miejsc w pobliżu których znajdują się toalety.

W piśmiennictwie na podstawie kwestionariusza oceny jakości życia pacjentów QoL około 70% kobiet podaje, że jakość ich życia uległa pogorszeniu. W artykule Coyne i wsp. w badaniu EPIC z 2008 roku autorzy stwierdzili, że 76% pacjentów zgłosiło objawy nadreaktywności pęcherza moczowego uniemożliwiające im codzienne funkcjonowanie i wymuszające zmianę stylu życia. W w/w badaniu około 30% kobiet miało uczucie ciągłego napięcia, stresu i obaw przed nieoczekiwanym wystąpieniem objawów ze strony pęcherza. [Coyne, Sexton, Irwin, Kopp, Kelleher, Milsom, 2008]

Głównym źródłem informacji na temat tego schorzenia wśród kobiet po 45 roku życia są książki, czasopisma i strony internetowe. Dopiero na kolejnych miejscach plasuje się personel medyczny. Według definicji ICS/ICI aby rozpoznać pęcherz nadreaktywny wystarczy zgłoszenie przez pacjentkę lekarzowi dokuczliwych parć nagłych oraz częstomoczu /z nietrzymaniem moczu lub bez/, przy braku innej patologii ze strony układu moczowo-płciowego, która mogłaby tłumaczyć te objawy. Aby postawić prawidłowe rozpoznanie w tej chorobie i włączyć leczenie powinno się wykonać badanie urodynamiczne, badanie ogólne moczu, cystoskopię i badania obrazowe. Badanie ogólne moczu możemy wykonać jako test paskowy lub badanie klasyczne. W przypadku podejrzenia infekcji należy rozszerzyć diagnostykę o posiew moczu. Krwimocz i krwinkomocz wymagają dalszej diagnostyki w tym obrazowej. Glukozuria wymaga pogłębienia diagnostyki w kierunku cukrzycy. Badania obrazowe i cystoskopia umożliwiają rozpoznanie lub wykluczenie zmian organicznych w drogach moczowych. [Radziszewski i Dobroński, 2008]

Badanie urodynamiczne możemy podzielić na dwie grupy: inwazyjne i nieinwazyjne. Do pierwszej grupy zaliczamy: cystometrię, badanie ciśnieniowo-przepływowe, profilometrię cewkową, badanie elektromiograficzne i ocenę ciśnienia wycieku. Do badań grupy drugiej należą: dzienniczek mikcji, test podpaskowy, ocena zalegania moczu, uroflowometria. Mają one za zadanie poprawić czułość i swoistość wywiadu w diagnostyce pęcherza nadreaktywnego, pozwalają usystematyzować wiedzę o objawach ze strony dróg moczowych oraz w sposób efektywny umożliwiają monitorowanie terapii. Dzienniczek mikcji uważany jest za podstawowy test urodynamiczny. Umożliwia diagnostykę różnicową czynnościowych zaburzeń mikcji. Charakteryzuje się dużą powtarzalnością i korelacją z objawami klinicznymi [Prajsner, 2008]. Czułość diagnostyki pęcherza nadreaktywnego wynosi 75%, a swoistość 85%. Na jego potrzeby określono następujące parametry:

- częstomocz dzienny / liczba mikcji w ciągu dnia/
- nokturia /liczba mikcji, która ma miejsce w czasie snu/
- częstomocz nocny /liczba mikcji w okresie od pójścia do łóżka z zamiarem zaśnięcia do momentu wstania rano/
- częstomocz 24 godzinny /suma częstomoczu dziennego i nokturii/
- nocna objętość moczu /objętość moczu od czasu pójścia do łóżka z zamiarem snu do momentu rannego wstania z łóżka – wlicza się pierwszą mikcję po rannym wstaniu z łóżka/
- średnia objętość mikcyjna / całkowita objętość mikcji/24 godz, podzielona na liczbę mikcji /24 godz/
- znormalizowana częstość mikcji /liczba mikcji potrzebna do wydalenia 1000ml moczu/

- częstotliwość incydentów nietrzymania moczu / liczba epizodów nietrzymania moczu w ciągu 24 godz/
- parcie naglące /niemożliwa do zahamowania potrzeba oddania moczu/
- wskaźnik zużycia wkładek / liczba podpasek/wkładek zużywana średnio na 24 godz./
- nietrzymanie moczu / objaw niezależny od przyczyny polegający na niekontrolowanym wycieku moczu/
- nietrzymanie moczu z parcia / to mimowolny wyciek moczu, który poprzedza uczucie parcia na mocz/
- wysiłkowe nietrzymanie moczu / mimowolny wyciek moczu podczas wysiłku, kichania, kaszlu/
- mieszane nietrzymanie moczu /mimowolny wyciek moczu z towarzyszącym mu uczuciem parcia podczas wysiłku, kichania, kaszlu/ [Radziszewski i Dobroński, 2008; Prajsner 2008].

Dzienniczek mikcyjny

- Godzina
- Ilość przyjętych płynów
- Diureza
- Nietrzymanie moczu
- Nasilenie parcia naglącego w skali 1-3
 - 1-brak
 - 2-umiarkowane
 - 3-silne

Rycina 2. Elementy oceniane w dzienniczku mikcji

Źródło: Opracowano na podstawie: https://seni.pl/pl_PL/baza-wiedzy-seni/papierowy-dziennik-mikcji.

Dzienniczek mikcji należy wypełnić przez 3 kolejne dni, przy czym jeden dzień powinien być wolny od pracy. W oparciu o niego rozpoznajemy:

- A/ Pęcherz nadreaktywny "mokry" – nietrzymanie moczu z parcia obejmuje: ≥ 8 mikcji na dobę, liczba epizodów nietrzymania moczu związanych z parciem nagłym >1 /dobę, liczba parć nagłych o nasileniu min $2 \geq 1$.
- B/ Pęcherz nadreaktywny "suchy" obejmuje: ≥ 8 mikcji na dobę, nie występuje nietrzymanie moczu, liczba epizodów parć nagłych o nasileniu min $2 \geq 1$.
- C/ Mieszane nietrzymanie moczu obejmuje: ≥ 8 mikcji na dobę, liczba epizodów parć nagłych o nasileniu min $2 \geq 1$, liczba epizodów nietrzymania moczu niezależnie od przyczyny ≥ 1
- D/ Wysiłkowe nietrzymanie moczu obejmuje: < 8 mikcji na dobę, liczba epizodów nietrzymania moczu wywołanego wysiłkiem /dobę ≥ 1 , liczba parć nagłych/ dobę < 1 .

Ocena zalegania moczu po mikcji ma znaczenie u pacjentek z pęcherzem nadreaktywnym. Pojedynczy pomiar nie ma znaczenia klinicznego, dopiero kilkukrotne pomiary z wysokimi wartościami zalegania moczu są wskaźnikiem do poszerzenia

diagnostyki. Wartość 100 ml uznaje się jako graniczną. Pomiar zalegania moczu można wykonać przy pomocy: USG przezbrzusznego, USG endowaginalnego, automatycznego skanera pęcherza. Można także zmierzyć zaleganie moczu cewnikiem. Test podpaskowy nie różnicuje WNM / wysiłkowego nietrzymania moczu/ z nietrzymaniem moczu z parć naglących. Pozwala jedynie na określenie ilości popuszczanego moczu. Można go wykonać jako badanie godzinowe lub dobowe. Natomiast uroflometria pozwala na ocenę fazy opróżniania, czyli pozwala wykryć przeszkodę podpęcherzową lub nieomogę wypieracza, ma niewielkie znaczenie w diagnostyce pęcherza nadreaktywnego. Dlatego prawidłowo wypełniony dzienniczek mikcji pozwala na rozpoznanie zaburzenia i umożliwia monitorowanie i leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego /OAB/ Odsetek tego schorzenia wzrasta z wiekiem u obu płci, ale u kobiet pojawia się wcześniej. Niezależnie od definicji OAB wszystkie pacjentki mające problem z parciem naglącymi i zwiększonymi częstościami mikcji powinny być zdiagnozowane i poddane leczeniu [Jóźwik, 1998].

Do czynników predysponujących do wystąpienia OAB zaliczamy: cukrzycę, otyłość, choroby układu sercowo-naczyniowego, schorzenia neurologiczne, zakażenia dolnych dróg moczowych, guzy pęcherza moczowego, atrofię urogenitalną, obniżenie i/lub wypadanie pochwy i/lub macicy, nadmierne przyjmowanie płynów, nadmierną ilość spożywanej kofeiny, hyperreaktywność mięśnia wypieracza pęcherza z zaburzoną kurczliwością, choroby neurologiczne tj.: SM, choroba Parkinsona, schorzenia wieku starczego określane synonimem DIAPRERS / demencje, infekcje, atrofie, farmaceutyki, czynniki psychologiczne, zaparcia, ograniczenia lokomocyjne, nadmierna produkcja moczu/. [Altman, Forsman, Falconer, Lichtenstein, 2007; Rohr, Kragstrup, Gaist, Christensen, 2004]

W celu oceny OAB oprócz dzienniczka mikcji należy uwzględnić badanie fizykalne z oceną statyki dna miednicy i atrofii urogenitalnej. Ocena statyki dna miednicy może zostać przedstawiona za pomocą różnych skal. Jedną z nich jest podział obniżenia narządów miednicy mniejszej na stopnie I-III. Kolejna to podział kliniczny wg DeLancey: level 1 - level3. Natomiast najdokładniejszym z nich jest POP-Q – Pelvic Organ Prolapse Quantification System. Obejmuje on stopnie od POP-Q0 do POP-Q4, które oznaczają:

- POP-Q 0 – nie stwierdza się obniżenia
- POP-Q 1 – prowadząca część obniżenia znajduje się ponad 1 cm nad strzępkami błony dziewiczej (dogłowo).
- POP-Q 2 - prowadząca część obniżenia znajduje się pomiędzy 1 cm powyżej a 1 cm poniżej strzępków błony dziewiczej.
- POP-Q 3 - prowadząca część obniżenia znajduje się więcej niż 1 cm poniżej strzępków błony dziewiczej, ale nie więcej niż 2 cm mniej niż całkowita długość pochwy w cm.
- POP-Q 4 – wypadanie całkowite na długości całej pochwy.

Zaburzenia statyki POP-Q 3 i 4 powinny podlegać korekcie chirurgicznej, a zmiany atroficzne poprzez miejscowe stosowanie estrogenów. [Interdyscyplinarne wytyczne Polskiego Towarzystwa Uroginekologicznego odnośnie diagnostyki i leczenia obniżenia narządów miednicy mniejszej]

Sposoby leczenia uzależnione są od rodzaju nietrzymania moczu. Obejmują one leczenie zachowawcze, operacyjne oraz farmakoterapię. Największe korzyści przynosi łączenie metod zachowawczych z farmakologicznymi bądź chirurgicznymi.

- Wysiłkowe nietrzymanie moczu – w tym przypadku stosowane są ćwiczenia mięśni dna miednicy oraz implantacja taśmy syntetycznej pod cewką moczową.
- Pęcherz nadreaktywny–farmakoterapia stanowi podstawową metodę leczenia. Stosowane są leki miorelaksacyjne. Dodatkowo w leczeniu zachowawczym stosuje się trening pęcherza oparty na kontroli częstości mikcji.

W leczeniu NTM niezwykle ważne jest zachowanie jakości życia na odpowiednim poziomie. Pomaga w tym zastosowanie przez pacjentkę podstawowych zasad, tj.:

1. Unikanie przetrzymywania moczu w pęcherzu.
2. Przyjmowanie odpowiedniej ilości płynów w ciągu doby.
3. Unikanie palenia tytoniu.
4. Dbanie o właściwe BMI.
5. Odpowiednia higiena intymna.
6. Ćwiczenia mięśni dna miednicy.
7. Utrzymywanie kontaktów społecznych.
8. Dbanie o właściwe wypróżnianie.
9. Regularna aktywność fizyczna.
10. Zgłoszenie się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów. [Radziszewski, 2014; Zwierzyńska, 2021]

Techniki leczenia zachowawczego opierają się na prawidłowym funkcjonowaniu dróg moczowych. Mają na to wpływ: sprawna czynność i struktura szyi pęcherza, dna miednicy, pochwy oraz cewki moczowej. Istotną rolę odgrywa także ciśnienie wewnątrzbrzuszne i czynność zwieraczy. Kiedy mięśnie nie wykonują pracy ich czynność słabnie, stąd konieczność treningu mięśni dna miednicy oraz pęcherza. Najczęstszą przyczyną NTM to osłabienie mięśni dna miednicy. Dowodzi to istotnej roli ich treningu w leczeniu a także w prewencji schorzenia. Ćwiczenia skierowane są do kobiet. Z uwagi na związane z porodem osłabienie tej grupy mięśniowej treningi polecane są przed ciążą, w czasie jej trwania oraz w okresie połogu. Ćwiczenia należy zalecać również kobietom w okresie menopauzy. Przynoszą one korzyść bez względu na stopień nasilenia dolegliwości, poprawiają rokowanie po leczeniu chirurgicznym. Ćwiczenia powinny obejmować mięśnie Kegla, i ćwiczenia ogólnoustrojowe. Ich intensywność należy dostosować indywidualnie dla każdej kobiety uwzględniając jej sprawność fizyczną pacjentki. Powinny być wykonywane co najmniej 2-3 razy w tygodniu. [Pool-Goudzwaard, van Dijke, van Gurp, Mulder, Snijders, Stoeckart, 2004; Jóźwik, 1998]

Kolejnym sposobem leczenia zachowawczego jest trening pęcherza. Metoda ta stosowana jest w przypadku OAB. Powinna jej towarzyszyć odpowiednia dieta.

Obserwacja pęcherza prowadzona jest przy pomocy dzienniczka mikcji. Pozwala ustalić jaka jest dobowy podaż płynów u pacjentki, jak wygląda jej diureza, czy występują elementy parcia naglącego. W zależności od siły parcia naglące podzielić można na trzy stopnie.

- Parcia słabe to sytuacja, gdy pacjentka jest w stanie odroczyć moment mikcji na dowolny okres, jest tożsame z brakiem parcia naglącego.
- W sytuacji, gdy zdążenie z oddaniem moczu warunkowane jest udaniem się do toalety w momencie odczucia parcia, mamy do czynienia z parciem nagłym umiarkowanym.

- Natomiast, gdy pacjentka nie jest w stanie zdążyć do toalety występuje u niej bardzo silne parcie naglące.

Trening pęcherza ma na celu wydłużenie odstępu czasowego pomiędzy kolejnymi mikcjami. Budowa pęcherza moczowego umożliwia tą procedurę dzięki jego rozciągliwości i możliwości gromadzenia większej ilości moczu. Trening pęcherza opiera się na ustaleniu stałych przerw pomiędzy wizytami w toalecie. Ich długość oparta jest o dane zebrane w dzienniczku mikcji. Okresy te należy wydłużać. Celem jest nieoddawanie moczu częściej niż 8 razy w ciągu dnia i 1 raz w nocy. Należy pamiętać aby mocz nie zalegał w pęcherzu zbyt długo ponieważ może powodować zakażenia układu moczowego. [Kobelt-Nguyen, Johannesson, Mattiasson, 1997]

Pomimo stosowanego leczenia zachowawczego w OAB nadal główną metodą pozostaje farmakoterapia. Stosuje się dwa rodzaje leków: antycholinergiczne i agonistów receptorów β_3 -adrenergicznych. Ze względu na duże ryzyko działań niepożądanych, nie można ich podawać wszystkim pacjentom z tym schorzeniem [Kobelt, Kirchberger, Malone-Lee, 1999; Hashim, Abrams, 2004]. Leki antycholinergiczne blokują receptory muskarynowe w całym organizmie, co może mieć niekorzystny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy. Istnieje wiele leków antymuskarynowych tj: oksybutynina, tolterodyna czy chlorek trospium, z których każdy ma inną specyfikę działania względem receptorów muskarynowych pęcherza moczowego. Powoduje to różne profile działań niepożądanych tj: suchość w ustach, niewyraźne widzenie i zaparcia. Stopień nasilenia działań ubocznych jest indywidualny u każdego pacjenta, dlatego alternatywę leczenia stanowią agonści receptorów β_3 -adrenergicznych. Leki tej grupy nie powinny być stosowane u pacjentów z ciężkim niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, ponieważ mogą je zaostrzać. Oprócz działań niepożądanych ważnymi czynnikami przy wyborze leczenia są koszty i poprawa jakości życia. Prowadzone są badania nad nowymi rodzajami leków i sposobami ich podania. [Lieberman, Hunt, Stewart, Wein, Zhou, Herzog, Lipton, Diokno, 2001]

Przykładem terapii drugiego rzutu są dopęcherzowe iniekcje toksyny botulinowej A(BoNT/A). Zapobiega ona uwalnianiu acetylocholino w złączu nerwowo-mięśniowym. Powoduje to tymczasowe odnerwienie i rozluźnienie mięśniówki pęcherza. Efekty utrzymują się przez okres do 6 miesięcy. Po tym czasie iniekcje należy powtarzać. [Anger, Weinberg, Suttorp, Litwin, Shekelle, 2010]

Kolejną metodą jest stymulacja nerwu krzyżowego. Obejmuje ona wszczepienie elektrody na poziomie S3, co powoduje ciągłą stymulację korzenia nerwu S3 w celu pobudzenia nerwu sromowego. Pierwszym etapem jest tymczasowe wszczepienie elektrody na około 5-7 dni. Pacjentka prowadzi dziennik mikcyjny. Poprawa > 50% w dowolnym parametrze pozwala na podjęcie decyzji o wprowadzeniu elektrody S3 na stałe. [Arnold, McLeod, Thani-Gasalam, Rashid, 2012]

Metody chirurgiczne są wskazane u pacjentek, które nie wyrażają chęci leczenia zachowawczego, bądź nasilenie objawów jest tak silne, że uniemożliwia im codzienne funkcjonowanie. Ma ono zastosowanie w przypadku obniżenia narządów miednicy mniejszej, POP-Q3 lub POP-Q4. Ten rodzaj leczenia stosowany jest również u pacjentów z nawrotowymi zakażeniami układu moczowego. W pozostałej grupie chorych, u których pozostałe metody leczenia okazały się nieskuteczne można zastosować cystoplastykę augmentacyjną [Chapple i Bryan, 1998]. Jest to metoda chirurgiczna polegająca na wszyciu

łaty pozyskanej z jelita krętego. Jest procedurą, która wiąże się z ryzykiem poważnych powikłań i długoterminowych konsekwencji w tym: potrzeby przerywanego cewnikowania, infekcji, perforacji, nowotworów, dysfunkcji jelit i niewydolność nerek. Nowoczesne metody wykorzystują natomiast materiały syntetyczne. [Foon i Drake, 2010]

Inną metodą leczenia chirurgicznego jest miektomia wypieracza (autoaugmentacja). Polega ona na usunięciu masy mięśnia pęcherza moczowego, pozostawiając cienkościenny zbiornik zawierający głównie urotelium [Swami, Feneley, Hammonds, Abrams, 1998]. Metoda ta jest jednak stosowana bardzo rzadko jako alternatywa dla pozostałych opcji. [Chapple i Bryan, 1998]

Ze względu na to, że najczęstszą grupą zabiegów ginekologicznych jest wycięcie macicy metodą klasyczną lub nadszyjkowe usunięcie trzonu, zespół ekspertów PTGiN wydał rekomendacje dotyczące profilaktyki i leczenia zaburzeń statyki. Metody te w zależności od rodzaju zabiegu, polegają na przyszyciu kikuta pochwy do więzadeł bądź więzadeł do ściany pochwy.

Wnioski

1. Nietrzymanie moczu to problem dotyczący dużej populacji. Pomimo jego powszechności stanowi wciąż temat tabu.
2. Problem pęcherza nadreaktywnego i wysiłkowego nietrzymania moczu powinien być poruszany przez lekarzy POZ na wizytach.
3. Podstawową metodą leczenia jest terapia zachowawcza oparta na ćwiczeniach mięśni dna miednicy oraz pęcherza.
4. W leczeniu tego schorzenia stosowana jest farmakoterapia w oparciu o aktywność receptorów muskarynowych.
5. Metody inwazyjne stanowią terapię ostatniego wyboru.

Bibliography:

1. Altman, D., Forsman, M., Falconer, C., & Lichtenstein, P. (2008). Genetic influence on stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *European urology*, 54(4), 918–922. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.12.004>
2. Anger, J. T., Weinberg, A., Suttorp, M. J., Litwin, M. S., Shekelle, P. G. (2010). Outcomes of intravesical botulinum toxin for idiopathic overactive bladder symptoms: a systematic review of the literature. *The Journal of urology*, 183(6), 2258–2264. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.02.009>
3. Arnold, J., McLeod, N., Thani-Gasalam, R., Rashid, P. (2012). Overactive bladder syndrome - management and treatment options. *Australian family physician*, 41(11), 878–883.
4. Chapple, C. R., Bryan, N. P. (1998). Surgery for detrusor overactivity. *World journal of urology*, 16(4), 268–273. <https://doi.org/10.1007/s003450050065>
5. Coyne, K. S., Sexton, C. C., Irwin, D. E., Kopp, Z. S., Kelleher, C. J., & Milsom, I. (2008). The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study. *BJU international*, 101(11), 1388–1395. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07601.x>

6. Foon, R., Drake, M. J. (2010). The overactive bladder. *Therapeutic advances in urology*, 2(4), 147–155. <https://doi.org/10.1177/1756287210373757>.
7. Hashim, H., & Abrams, P. (2004). Drug treatment of overactive bladder: efficacy, cost and quality-of-life considerations. *Drugs*, 64(15), 1643–1656. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464150-00003>
8. Jóźwik, M. (1998). The physiological basis of pelvic floor exercises in the treatment of stress urinary incontinence. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 105(10), 1046–1051.
9. Kobelt, G., Kirchberger, I., & Malone-Lee, J. (1999). Review. Quality-of-life aspects of the overactive bladder and the effect of treatment with tolterodine. *BJU international*, 83(6), 583–590. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.00004.x>
10. Kobelt-Nguyen G, Johannesson M, Mattiasson A, et al. (1997) Correlations between symptoms of urge incontinence and scores of a generic quality of life instrument (SF36) and health status measurements (EuroQoL) and between changes in symptoms and QoL scores. Presented at 27th Annual Meeting of the International Continence Society (ICS); 1997 Sep 23–27; Yokohama
11. Liberman, J. N., Hunt, T. L., Stewart, W. F., Wein, A., Zhou, Z., Herzog, A. R., Lipton, R. B., & Diokno, A. C. (2001). Health-related quality of life among adults with symptoms of overactive bladder: results from a U.S. community-based survey. *Urology*, 57(6), 1044–1050. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)00986-4](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)00986-4)
12. Pool-Goudzwaard, A., van Dijke, G. H., van Gorp, M., Mulder, P., Snijders, C., & Stoeckart, R. (2004). Contribution of pelvic floor muscles to stiffness of the pelvic ring. *Clinical biomechanics* (Bristol, Avon), 19(6), 564–571. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2004.02.008>
13. Prajsner, A. (2008) Techniki badań urodynamicznych: pułapki techniczne i trudności interpretacyjne wyników – część I. *Urologia Polska* 2008/61/3.
14. Radziszewski P, Dobroński P. (2008) *Nietrzymanie moczu*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
15. Radziszewski P. (2014) *Nietrzymanie moczu – poradnik*. SMPC, Warszawa
16. Rohr, G., Kragstrup, J., Gaist, D., & Christensen, K. (2004). Genetic and environmental influences on urinary incontinence: a Danish population-based twin study of middle-aged and elderly women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 83(10), 978–982. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00635.x>
17. Swami, K.S., Feneley, R.C., Hammonds, J.C. and Abrams, P. (1998) Detrusor myectomy for detrusor overactivity: a minimum 1-year follow-up. *Br J Urol* 81: 6872
18. Zwierzyńska A. (2021) Overactive bladder. *Journal of Education, Health and Sport*, Vol 11, No 7.

Wykaz źródeł internetowych:

19. Interdyscyplinarne wytyczne Polskiego Towarzystwa Uroginekologicznego odnośnie diagnostyki i leczenia obniżenia narządów miednicy mniejszej <https://ptug.pl/algoritmy-postepowania/intersdyscyplinarne-wytyczne-polskiego-towarzystwa-uroginekologicznego-odnosnie-diagnostyki-i-leczenia-obnizenia-narzadow-miednicy-mniejszej/> (data dostępu: 1.09.2021).

20. Dziennik mikcji https://seni.pl/pl_PL/baza-wiedzy-seni/papierowy-dziennik-mikcji (data dostępu: 1.09.2021).



Jesteś studentem, doktorantem, młodym naukowcem? Chcesz publikować w profesjonalnym piśmie naukowym, brać udział w konferencjach? Firma Konferencje Naukowe Piotr Rachwał umożliwi Ci start w świecie nauki za przystępną cenę. Organizujemy konferencje interdyscyplinarne, jak i specjalistyczne. Wydajemy monografie pokonferencyjne oraz współpracujemy z czasopismami z listy ministerialnej. Pomagamy w publikacji artykułów.

Piotr Rachwał

Konferencje Naukowe

ul. Gen Leopolda Okulickiego 51D/20

31-637 Kraków

NIP: 573-272-51-36

REGON: 365643034

E-mail: rachwal.konferencjenaukowe@gmail.com

www.konferencjenaukowe.com.pl