

CEZARY WATAŁA, JAN K. KOWALCZYK*

Samodzielna Pracownia Zaburzeń Krzepnięcia Krwi

Akademia Medyczna w Łodzi

Narutowicza 96, 90-141 Łódź

**Muzeum Zakładu Biologii Ewolucyjnej*

Uniwersytet Łódzki

Park Sienkiewicza, 90-011 Łódź

TOKSYCZNE I ALERGICZNE WŁAŚCIWOŚCI JADU BŁONKÓWEK

WSTĘP

Gromada owadów, licząca ponad 800 tysięcy obecnie znanych nauce gatunków, stanowi około 80% poznanych przedstawicieli świata zwierzęcego. Pomimo stosunkowo małych rozmiarów ciała, owady odgrywają niezmiennie istotną rolę zarówno w przyrodzie, jak i w gospodarce człowieka. Wiele gatunków przenosi niebezpieczne choroby, jak na przykład malarię, żółtą febrę, śpiączkę, dżumę. Wydzieliny niektórych chrząszczy oraz włoski gąsienic licznych gatunków motyli mogą zawierać toksyny wywołujące drażniący ból po zetknięciu z powierzchnią ciała. Rozkładające się szczątki owadów i ich odchody stanowią istotne alergeny wdychowe, wywołujące u osób wrażliwych astmę oskrzelową czy stany nieżytowe górnych dróg oddechowych. Ukąszenia pcheł, komarów czy meszek wywołują lokalne swędzenie skóry gdyż ich ślina, wstrzykiwana do organizmu człowieka podczas ukłucia, zawiera szereg antygenów powodujących podrażnienie. Ukąszenia te jednak rzadko prowadzą do silniejszych odczynów alergicznych. Użądlenia owadów błonkoskrzydłych, takich jak pszczoły, osy czy szerszenie wywołują z reguły bardzo bolesne reakcje miejscowe, a ich częstym następstwem jest także silna natychmiastowa bądź opóźniona reakcja alergiczna (KROPCZYŃSKA-LINKIEWICZ 1980).

Od zamierzchłych czasów zainteresowanie problemem uczulenia na jady owadów błonkoskrzydłych sprowadzało się niemal wyłącznie do rejestrowania tajemniczych przypadków zejść osób ukąszonych przez żądłówki. Dopiero bliższe zainteresowanie aspektami medycznymi toksykologii poużądleniowej zapoczątkowało pierwsze kliniczne próby badania i leczenia uczuleń występujących po użądleniach (OBTUŁOWICZ i współaut. 1992). Próby odczulania pacjentów uczulonych na jad pszczoły „pełnymi” ekstraktami białkowymi z ciała pszczoł i ekstraktami z ich jadu stosowano od lat 30-tych do wczesnych lat 80-tych naszego stulecia. Stopniowe zastępowanie ekstraktów „pełnych” ekstraktami woreczka jadowego istotnie poprawiło efektywność leczenia symptomów uczuleniowych,

doprowadzając do wydajności powyżej 95% u pacjentów poddanych immunoterapii (PIEK 1986).

KRÓTKA CHARAKTERYSTYKA ŻĄDLÓWEK

W rzędzie błonkoskrzydłych (*Hymenoptera*) wyróżnia się dwa podrzędy: *Symphyla* — rośliniarki i *Apocrita* — trzonkoodwłokowe, wśród których wyróżniamy dwie grupy: owadziarki (*Parasitica*) i żądłówki (*Aculeta*) (BANASZAK 1979). Owadziarki można uważać za potencjalne zagrożenie pod względem intoksykacji jadem podczas ukłuc przy udziale pokładełka. Jest to o tyle istotne, że jad owadziarek może być bardziej toksyczny niż jad żądłówek (PIGULEWSKI 1982).

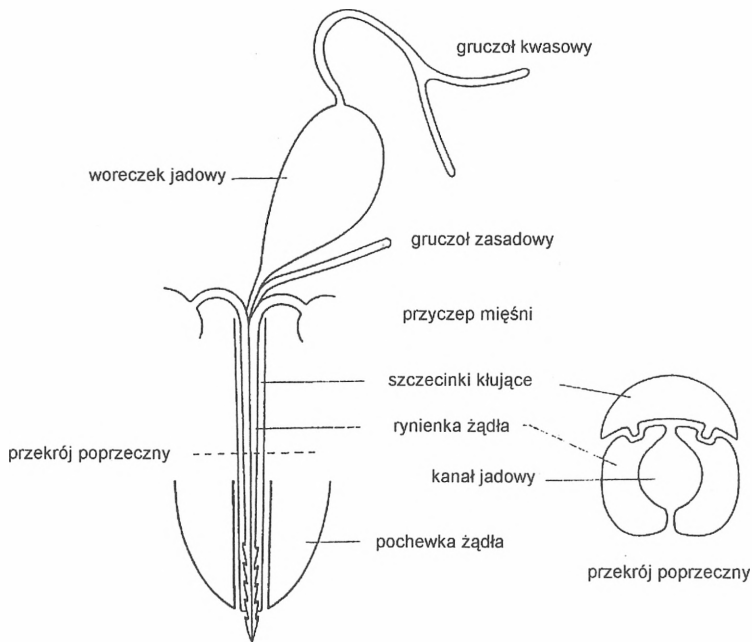
Wyróżniającą cechą charakterystyczną dla żądłówek jest posiadanie gruczołu jadowego produkującego jad oraz żądła służącego do wstrzykiwania jadu w tkanki ofiary. W związku ze sposobem polowania możemy wyróżnić:

1. żądłówki drapieżne (osy właściwe i mrówki), które uśmiercają ofiary, tną je na fragmenty lub „homogenizują” i karmią nimi swoje larwy;
2. żądłówki półpasożytnicze, do których należą osy *sensu lato* (grzebacze, nasteczniki, kopułki, smukwy i inne), które nie uśmiercają zdobyczy, a jedynie paraliżują ją jadem, transportują do gniazda i składają na niej jajo.

Paraliżowanie zdobyczy daje trzy korzyści: 1. ofiara nie ucieknie z gniazda (na wszelki wypadek niektóre żądłówki „operują nogi zwierzynie”, jak pisał jeden z dawniejszych badaczy, 2. ofiara nie psuje się (stanowiąc tzw. „żywą konserwę”), i 3. ofiara nie zwabia do gniazda padlinożerców.

Żądło utraciły tylko niektóre żądłówki, na przykład bardziej zaawansowane ewolucyjnie rodziny mrówek, oraz tak zwane pszczoły bezżądłowe. Mrówki nie posiadające żądła strzykają jadem w kierunku wroga, niekiedy na dużą odległość (gdyby mrówki były wielkości człowieka odległość ta wynosiłaby 800 m). Żądło posiadają jedynie samice, co wynika z faktu, że jest ono przekształconym pokładełkiem, służącym pierwotnie do składania jaj. Już u błonkówek pasożytniczych pokładełko spełnia niekiedy podwójną rolę, gdyż służy także do paraliżowania ofiar. Żądło budują zmodyfikowane przydatki płciowe VIII i IX segmentu odwłoka. Tworzą one dwie kłujące szczecinki, rynienkę połączoną z gruczołem jadowym oraz pochewkę, w której szczecinki i rynienka są schowane w stanie spoczynku. W skład aparatu żądłowego, który znajduje się w VII segmencie odwłoka, wchodzi także różne płytki i mięśnie (rys. 1). W czasie ataku samica podwija koniec odwłoka pod spód ciała (niektóre mrówki zaginają odwłok do góry nad tułów). Wzrost ciśnienia hemolimfy i skurcz mięśni powoduje wysunięcie żądła z końca odwłoka. Z żądłem łączą się dwa gruczoły. Większy jest długą cewką rozszerzającą się u nasady w zbiorniczek jadu. Gruczoł ten jest swoisty tylko dla żądłówek i produkuje wydzielinę o odczynie kwaśnym. Mniejszy gruczoł jest odpowiednikiem gruczołów kitowych innych owadów, produkujących wydzielinę służącą do przyklejania jaj lub budowy torebki ochraniającej złożę jajowe. Produkuje on wydzielinę o odczynie zasadowym. Długość gruczołu jadowego u samicy pszczoły miodnej dochodzi do 5 cm (!), ale w tym przypadku silny jego rozwój nie jest związany z obroną gniazda, lecz z koniecznością zabijania rywali w czasie rójki, co wymaga wielokrotnego używania żądła. Co

więcej, rozwinięciu tej strategii wielokrotnego żądlenia towarzyszyła ewolucja szczecinek żądłacych, na których brak jest haczykowatych wyrostków. U pszczoł cały aparat żądłowy łatwo się odrywa od reszty odwłoka i może pracować samodzielnie, gdyż posiada zwój nerwowy kierujący jego pracą. Oderwany aparat dalej wbija się w skórę i wstrzykuje kolejne porcje jadu. Pszczoła, która utraciła aparat, ginie ale z punktu widzenia ochrony roju jest to zjawisko tak zwanej „korzystnej śmierci” (CZURYŁO i współaut. 1983). Jak wspomniano, u os *sensu lato*, prowadzących samotny tryb życia, jad służy do paraliżowania ofiar. Już Fabre, znany badacz obyczajów owadów, zauważył, że nawet duże osobniki tych żądłówek brane w rękę bronią się głównie gryząc żuwaczkami. Używanie żądła w obronie własnej oraz w obronie gniazda jest charakterystyczne dla gatunków społecznych. Pszczołowatym, które wtórnie przeszły na pokarm roślinny, żądło jest potrzebne już tylko do obrony, także przed pasożytami gniazdowymi. Kształt i długość żądła oraz skład chemiczny jadu jest różny w różnych grupach żądłówek i zmienia się w zależności od funkcji, jaką spełnia w danej grupie owadów aparat jadowy. Gatunki pasożytnicze mają z reguły żądła zakrzywione.



Rys. 1. Schemat aparatu żądłowego (wg MUELLERA 1990).

Grupami żądłówek, skupiającymi największe zainteresowanie z toksykologicznego punktu widzenia, są żądłówki społeczne należące do rodziny pszczołowatych (*Apidae*— rodzaj pszczoła *Apis* i trzmieł *Bombus*), rodziny osowatych (*Vespidae*), jak również nadrodziny *Formicoidea* (mrówki). W obrębie gatunku pszczoła miodna (*Apis mellifera*) wyróżnia się szereg podgatunków i rasy wykazujących zróżnicowanie pod względem agresywności i ciepłolubności (PIEK 1986). Pszczoła miodna jest owadem społecznym, którego cechą wyróżniającą w grupie

innych żądłówek jest zimowanie całej kolonii (roju) w klimacie umiarkowanym. Z kolonii trzmieli, które budują gniazda zwykle w ziemi, przezimowują jedynie zapłodnione samice (królowe) (BANASZAK 1993). Wśród osowatych do społecznych należą gatunki rodzajów *Vespa*, *Vespula*, *Dolichovespula* i *Polistes*. Gniazda są budowane w ziemi (*Vespula*) lub w postaci wiszącej (*Vespa*, *Dolichovespula*) (FUDALEWICZ-NIEMCZYK 1965, SKIBIŃSKA 1985, SPRADBERY 1981). Większość gatunków osowatych zachowuje się niezwykle agresywnie w pobliżu swego gniazda. W ciągu dnia wokół gniazda lata zwykle lub też przebywa u wylotu gniazda grupa strażniczek, które alarmują kolonię o potencjalnym niebezpieczeństwie.

BIOLOGICZNE, BIOCHEMICZNE I IMMUNOLOGICZNE ASPEKTY TOKSYCZNOŚCI JADÓW ŻĄDŁÓWEK

U wszystkich żądłówek poszczególne elementy budowy wysoce wyspecjalizowanego aparatu jadowego: gruczoł jadowy, kanalik doprowadzający oraz żądło, służą do produkcji, przechowywania oraz wstrzykiwania składników jadu swoim potencjalnym ofiarom (MUELLER 1990). Hipoteza o obronnym znaczeniu jadu dla żądłówek daje się podtrzymać jedynie w przypadku niektórych żądłówek społecznych, jak pszczoły czy trzmiele (PIEK 1986). Podczas gdy jad pszczoły wykazuje przede wszystkim działanie hemolityczne, przesłaniające inne aktywności biologiczne jadu, w jadach os dominującą rolę odgrywa ich aktywność neurotoksyjna. Takie zróżnicowanie aktywności biologicznej jadów u mellikofilnych (pyłkożernych) pszczoł i drapieżnych os może być wynikiem ewolucji różnych strategii troficznych w obu omawianych grupach (PIEK 1984, PIEK 1986).

Odkąd ukazała się praca J. H. Fabre'a w 1855 roku, powszechnie przyjmowano, że ukłucie większości gatunków os samotnych prowadziło do odwracalnego paraliżu ich ofiary. Chociaż użądlenia os samotnych, na przykład grzebaczy, dotyczą z reguły zwoju tułowiowego pszczoł lub innych owadów, na które osy te polują, jad tych żądłówek działa nie tylko na synapsy w zwojach nerwowych owadów, ale również na synapsy nerwowo-mięśniowe zwierząt kręgowych. Jad grzebaczowatych powoduje zahamowanie przewodzenia nerwowo-mięśniowego na drodze zablokowania kanałów sodowych w błonie postsynaptycznej, zablokowania receptorów glutaminianu oraz, w następstwie, zahamowania transportu glutaminianu w zakończeniach nerwowych i zwojach nerwowych. W świetle dotychczasowych doniesień nie jest prawdopodobne, aby podobny mechanizm i fizjologiczne działanie jadu było wspólne dla wszystkich gatunków żądłówek. Należy bowiem przyjąć, że niektóre żądłowki polujące na inne niebezpieczne dla nich same owady błonkoskrzydłe, wykształciły toksyny działające zarówno na nerwy obwodowe, jak i na ośrodkowy układ nerwowy. Interesujące jest, że tak działające toksyny stwarzają możliwość polowania na inne owady błonkoskrzydłe przy minimalnym ryzyku osy-myśliwego (PIEK 1986).

Poza paraliżowaniem ofiary wpływ jadu niektórych gatunków żądłówek może zmieniać zachowanie ofiary na drodze „uśpienia” (deaktywacji). Działanie jadów u różnych grup żądłówek może implikować różne sytuacje umożliwiające ich larwom pożerać żyjącą ofiarę. Ofiara może być trwale sparaliżowana lub też paraliż ten może przemijać, ale następuje to na tyle wolno, że larwa osy zdąży

zjeść żyjącą ofiarę. Jeżeli ofiara szybko odzyskuje aktywność ruchową, osy mogą pozbawiać ją odnóży, uniemożliwiając jej ucieczkę z gniazda. Innym wariantem jest przemijający szybko paraliż ofiary i postępujące równie szybko „uśpienie”, które sprawia że ofiara nie podejmuje aktywności opuszczenia gniazda osy. Jak się wydaje na podstawie przebadanych dotąd przypadków, „uśpienie” takie było zawsze uwarunkowane ukłuciem w zwój podprzetykowy ofiary (NAKAJIMA 1986). Powszechnie sądzi się, że jad żądłówek spełnia przede wszystkim funkcje obronne i ofensywna rola jadu jako czynnika neurotoksycznego czy nawet hemolitycznego nie jest w pełni doceniana. Należy jednak pamiętać, że rola jadu u polujących aktywnie gatunków os jest ogromna. Zarówno biochemiczny skład wydzielin pęcherzyka jadowego, jak i ich aktywność immunochemiczna dowodzą, że ewolucja składu chemicznego jadu os zachodziła w kierunku zwiększenia toksyczności jadu dla zwierząt bezkręgowych jako potencjalnych ofiar tych żądłówek. W odróżnieniu od toksyn produkowanych przez zwierzęta z innych grup systematycznych jad os zawiera stosunkowo niewiele enzymów (fosfolipazy A i B, hialuronidaza), a jego składnikami są głównie aminy biogenne (histamina, serotonina, dopamina, noradrenalina, acetylocholina), polipeptydy i kininy (biologicznie aktywne peptydy o silnym działaniu na mięśniówkę gładką oraz posiadające dużą aktywność hipo- i hipertensyjną) (MUELLER 1990, NAKAJIMA 1986, SCHMIDT 1982).

Aminy biogenne: histamina, serotonina i acetylocholina są najprawdopodobniej odpowiedzialne za powstawanie bólu wkrótce po użądleniu. Serotonina wywiera silny wpływ na układ krążenia, podczas gdy acetylocholiny należy przypisać wybitnie kardiotropowe działanie jadu szerszeni. Dla kinin, występujących w jadach szerszeni i os, charakterystyczna jest szybka odwracalność obserwowanych skutków użądlenia (SCHMIDT 1982, NAKAJIMA 1986, MUELLER 1990). Dla człowieka jako ofiary najbardziej niebezpiecznymi składnikami jadu pszczelego są silnie antygenowe enzymy, głównie fosfolipaza A₂ i hialuronidaza, które potencjalnie mogą wywoływać reakcje anafilaktyczne. Dla owadów jako ofiar toksyczność jadu pszczelego nie została w pełni udokumentowana, jakkolwiek biorąc pod uwagę niezwykle wysoki stosunek objętości dawkowanego jadu do wielkości ofiary można domniemywać, że toksyczność taka może być dość wysoka (MUELLER 1990). Fosfolipaza A₂ razem z melityną mogą być niezwykle efektywnymi związkami litycznymi. Ta ostatnia, razem z czynnikami aktywacji komórek tłuszczowych, wywołuje intensywne uwalnianie z tych komórek zawartości ich wewnątrzkomórkowych ziarnistości, zaś w obecności apaminy i hialuronidazy może upośledzać funkcjonowanie błon komórkowych oraz ułatwiać rozprzestrzenianie toksycznych składników jadu (BANKS i SHIPOLINI 1986). Kininy jadu os wykazują działanie skrajnie hipotensyjne i wywołują ostre przekrwienie skóry i silny miejscowy ból. Kininy z jadu szerszeni działają słabiej. Apamina nie wywiera wpływu na ciśnienie krwi, ale na uwagę zasługuje jej paralityczne działanie na centralny układ nerwowy. Subletalne dawki apaminy wywołują bezruch trwający nawet do kilku dni (LD₅₀ wynosi około 4 mg/kg) (HABERMEHL 1981). Znaczenie apaminy jako składnika jadu jest niewielkie ze względu na jej bardzo niskie stężenia. Głównym składnikiem jadu pszczół jest melityna, która stanowi ponad 50% suchej masy jadu. Powszechnie zwraca się uwagę na silne właściwości hemolityczne melityny, które mogą być osłabione przez naturalne

składniki osocza, lecytynę, siarczany polisacharydowe, cytryniany. W rzeczywistości hemolityczna aktywność melityny jest daleka od letalnej. Swoją lityczną wpływ wywiera melityna nie tylko na krwinki czerwone lecz również między innymi na komórki tuczne (uwalniające histaminę) czy płytki krwi (uwalniające serotoninę). Duże dawki melityny mogą prowadzić po przejściowym spadku ciśnienia, do jego powolnego utrzymującego się wzrostu, co próbuje się tłumaczyć wpływem melityny na mięsień sercowy i układ krążenia (LD_{50} 3,5 mg/kg) (HABERMEHL 1981). Wyniki badań stopnia hemolizy wywoływanej przez jad pszczoły oraz jad wybranych gatunków os wskazują, że najmniejsza ilość jadu w przeliczeniu na jedną krwinkę czerwoną wywołująca hemolizę erytrocytów była rzędu 10^{-13} g dla jadu pszczelego oraz 10^{-5} – 10^{-4} g białka jadu w przypadku jadów różnych gatunków os. Jak stwierdzono, jad pszczeli charakteryzował się najniższą z badanych aktywnością fosfolipazową (WATAŁA i KOWALCZYK, 1990). Porównując specyficzność enzymatyczną jadów os oraz jadu pszczoły wykazano, że aktywności fosfolipaz A₁ i B, których jest pozbawiony jad pszczoły (FLETCHER i współaut. 1979, KING i współaut. 1984), są zachowane w jadach os (SCHMIDT 1982, WATAŁA i KOWALCZYK 1990). Przejawem tego jest wyraźna aktywność lizofosfolipazowa jadów os, jakkolwiek jest ona kilkakrotnie niższa niż aktywność fosfolipazowa. Odnosiło się to do wszystkich fosfolipidów błon erytrocytarnych z wyjątkiem lecytyny. Inne niż lecytyna fosfolipidy błon erytrocytarnych, zwłaszcza te naładowane ujemnie, są rozmieszczone głównie w wewnętrznej półwarstwie dwuwarstwy lipidowej błon krwinkowych (ZWAAL i współaut. 1975). Stąd też ich znikome wytrawianie przez fosfolipazy i lizofosfolipazy jadu os może wynikać z faktu, że enzymy te mogą nie mieć dostępu do cząsteczek fosfolipidów występujących w wewnętrznej półwarstwie błon erytrocytarnych. Penetracja fosfolipazy może być natomiast ułatwiona w przypadku jadu pszczoły, głównie dzięki obecności melityny. Takie wspomagające działanie melityny mogłoby polegać na ułatwianiu dostępu miejsc aktywnych enzymu do fosfolipidów błony lub ułatwianiu transportu fosfolipazy przez dwuwarstwę lipidową błony. Z drugiej strony, tej szczególnej podatności jedynie lecytyny błon krwinek czerwonych na działanie lizofosfolipaz z jadu os można przypisać wymierny sens biologiczny. Efekt ten może być przynajmniej częściowo odpowiedzialny za brak hemolitycznego działania jadów os. Podczas działania jadu pszczelego gromadzi się w znacznych ilościach lizolecytyna, fosfolipid o aktywności detergentowej, co może wyjaśniać wspomaganie hemolitycznego działania samej melityny. Wydaje się, że to właśnie synergistycznie działające melityna oraz fosfolipaza A₂ w jadzie pszczelim są odpowiedzialne za gwałtowną hemolizę krwinek czerwonych pod wpływem jadu pszczelego (HABERMANN 1972, BERNHEIMER i RUDY 1986). Podczas działania jadu os na krwinki, gdy powstająca lizolecytyna jest wydajnie hydrolizowana przez lizofosfolipazę, nie występuje ów synergistyczny efekt i ślady hemolizy obserwuje się dopiero przy znacznie wyższych stężeniach jadu.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że główny składnik jadu pszczelego, melityna, jest hydrofobowym peptydem posiadającym zdolność spontanicznego wbudowywania się w dwuwarstwę lipidową błon biologicznych. Dlatego też może ona powodować destabilizację błon komórkowych na tyle znaczącą, że prowadzi to do uwalniania zawartości komórek. Choć mechanizm molekularny działania melityny nie został w pełni wyjaśniony, wydaje się, że może ona powodować

uwalnianie fragmentów błon (na drodze wezykulizacji), co doprowadza do perforacji błony i dyfuzji składników cytoplazmy na zewnątrz komórki. Na podstawie badań z wykorzystaniem metod spektrofлуorymetrii oraz spektroskopii elektronowego rezonansu paramagnetycznego stwierdzono, że interakcja melityny z błonami krwinek czerwonych może prowadzić do znaczących zmian dynamicznych właściwości błon, powstawania kanałów błonowych czy fuzji błon. Melityna wydaje się zmniejszać płynność lipidową błon oraz unieruchamiać wybrane domeny białek błonowych. Chociaż głębokość penetracji cząsteczek melityny w dwuwarstwę lipidową błon jest wciąż przedmiotem sporów, potwierdzono, że peptyd ten może wywoływać zmiany konformacyjne cząsteczek białek błonowych, nawet w ich domenach położonych w głębi błony (WATAŁA i GWOŹDZIŃSKI 1992). Wywoływana przez melitynę reorganizacja dwuwarstwy lipidowej oraz zmiany w oddziaływaniach białek i lipidów błonowych mogą, jak się sądzi, tłumaczyć synergistyczny efekt melityny oraz fosfolipazy A₂ w hemolitycznym działaniu jadu pszczelego na krwinki czerwone (WATAŁA i GWOŹDZIŃSKI 1992).

Chociaż występowanie melityny stwierdzono jedynie w przypadku jadu pszczelego, jady os charakteryzują się istotnie wyższą aktywnością fosfolipaz i lizofosfolipaz. Jednym ze składników odpowiedzialnych za toksyczne działanie jadów os może być mastoparan, który, podobnie jak melityna, może zmieniać przepuszczalność dwuwarstwy lipidowej błon biologicznych (NAKAJIMA 1986). Wykazano, że podobnie jak melityna mastoparan jest czynnikiem stabilizującym dwuwarstwę lipidową, ponieważ ułatwia tak zwane przejścia heksagonalne fosfolipidów błon biologicznych i zwiększa stopień uporządkowania lipidowych składników błon komórkowych. Peptyd odpowiedzialny za degranulację komórek tucznych (MCD) jest najsilniej działającym na komórki tuczne składnikiem jadu os, choć jego stężenie w pełnym jadzie jest niewielkie a dawka letalna bardzo wysoka (LD₅₀ 40 mg/kg) (HABERMEHL 1981).

Alergizujące właściwości jadów trzmieli i jadu pszczelego są bardzo podobne. Użądlenie przez trzmiele wywołuje wstrząs anafilaktyczny oraz silne pobudzenie mięśnia sercowego. W jadzie trzmieli stwierdzono występowanie substancji podobnej do melityny odpowiedzialnej za skurcz mięśni szkieletowych i gładkich oraz krótkich peptydów, nazwanych bombolitynami, odpowiedzialnych za hemolizę krwinek czerwonych i aktywację komórek tucznych (pięciokrotnie silniej niż mastoparan) (PIEK 1986).

Niejasne jak dotąd pozostaje, na ile wydzieliny produkowane przez mrówki i wydzielane bądź z ich gruczołów szczękowych bądź też za pomocą żądła mogą być sklasyfikowane jako substancje toksyczne czy jady. W licznych przypadkach pełnią one rolę feromonów lub wydzielin służących do oznaczania terytoriów mrówek. Plastyczność ewolucyjna morfologii aparatu jadowego i biochemii jadu pozwoliła mrówkom na bezprecedensowe modyfikacje zachowań oraz na opanowanie nowych, jak i lepsze wykorzystanie dotychczasowych siedlisk i środowisk. Plastyczność taka była możliwa dzięki temu, że mrówki przestały używać żądła jako aparatu do składania jaj w ciele ofiary, w związku z czym aparat jadowy przestał być niezbędny mrówkom do pełnienia jakichkolwiek procesów fizjologicznych i biochemicznych, jak również do reprodukcji. Pozbawione ograniczeń biochemicznych i fizjologicznych jady mrówek podlegały ewolucji prowadzącej do wykształcenia i przejęcia jednej lub więcej z trzech funkcji: ataku, obrony

i porozumiewania się. Rola ofensywna służy przede wszystkim jako sposób zdobywania i unieruchamiania potencjalnych ofiar, jak również konkurencji z innymi organizmami o terytorium czy źródła pokarmu. Rola defensywna sprowadza się do wszelkich aspektów obrony osobników mrówek lub ich całej kolonii przed drapieżnikami. Komunikacja obejmuje wszelkie formy przekazywania informacji na drodze chemicznej w obrębie kolonii. Chociaż jadom mrówek nie poświęca się, szczególnie w naszej strefie klimatycznej, tyle uwagi co jadom innych żądłówek, należą one bodaj, z czysto biologicznego punktu widzenia, do najbardziej fascynujących i złożonych jadów owadzych. Ta cecha złożoności i różnorodności formy, funkcji i składu jadów mrówek opiera się na jeszcze większej różnorodności zachowań i siedlisk mrówek. Sądzi się, że olbrzymia adaptacja składu chemicznego i funkcji jadów mrówek może tłumaczyć nieprądopodobny sukces ewolucyjny mrówek w większości siedlisk na kuli ziemskiej (PIEK 1984, PIEK 1986). Jady mrówek zawierają przede wszystkim alkaloidy, kwas mrówkowy, a nierzadko także terpeny— unikalny składnik jadów niespotykany u żadnych innych stawonogów. Jad wielu gatunków zawiera składniki spotykane w jadach pszczoł i os. Toksyną najbardziej charakterystyczną dla mrówek jest kwas mrówkowy, którego stężenie w wydzielinie może sięgać 70%. U różnych gatunków ilość kwasu mrówkowego może wahać się w zakresie od 0,005 mg (*Plagiolepis*) do prawie 5 mg (*Camponotus*), co stanowi od 0,5% do 20% całkowitej masy ciała mrówki (np. *Formica rufa*). Należy nadmienić, że znaczenie kwasu mrówkowego sprowadza się przede wszystkim do jego roli jako wydzieliny skierowanej przeciwko innym owadom, na które działa jako toksyna oddechowa (HABERMEHL 1981, PIEK 1986, WIŚNIEWSKI 1976).

Cechą wspólną jadów os i pszczoł jest to, że wiele składników jadu działa na błony komórkowe, a wywierane efekty dotyczą zmian ich przepuszczalności i przewodnictwa (HABERMANN 1972, BERNHEIMER i RUDY 1986, PIEK 1984, PIEK 1986). Różnice składu jadów pszczoł i os oraz znaczenie poszczególnych składników jadu w powstawaniu wrażenia bólu i reakcji poużądleniowych są wymiernym wyznacznikiem pojawiania się różnych strategii ewolucyjnych w badanych grupach. Miejscowe reakcje będące następstwem użądlenia przez osy czy szerszenie są powszechnie znane. Bolesne nabrzmienie w miejscu ukłucia jest powodowane przez synergistyczny efekt wszystkich składników jadu. Symptomy reakcji poużądleniowej wywoływane przez poszczególne składniki jadu mogą się wzajemnie zązębiać i nakładać, niemniej jednak sądzi się, że za dotkliwy ból i opuchlizny są odpowiedzialne przede wszystkim histamina i serotonina (PIEK 1986).

Toksyczność jadów poszczególnych gatunków os oraz szerszeni, oceniana w kategoriach farmakologicznych, nie jest dokładnie poznana. Wielkość LD₅₀, charakteryzująca najmnijszą porcję (dawkę) toksyny wystarczającą do zabicia 50% testowanych obiektów (osobników, komórek, itp.) wynosi około 2,5 mg/kg masy ciała (u myszy przy podaniu dożylnym). Dla porównania, LD₅₀ jadu pszczoły miodnej jest ponad dwukrotnie większa (około 6 mg/kg masy ciała). W porównaniu z jadami innych żądłówek toksyczność jadu trzmieli jest dość wysoka (LD₅₀ 7,2 mg/kg) (BANKS i SHIPOLINI 1986, HABERMANN 1972, HABERMEHL 1981, MUELLER 1990, PIEK 1984). Ilość jadu dostająca się do organizmu ofiary podczas pojedynczego użądlenia może się dość szeroko

wahać (od dziesiątych części mg do ponad 1 mg) w zależności od gatunku, pory roku, miejsca użądlenia i innych czynników. Dane szacunkowe pozwalają wnioskować, że średnia liczba ukłuć wystarczająca do zabicia dorosłego człowieka kształtuje się od kilkunastu (u szerszenia) do kilkudziesięciu (u os) czy nawet znacznie powyżej 100 (pszczoła miodna). Wielkości powyższe są pewną wypadkową pochodzącą z dość dużych statystyk badań alergologicznych, a wiele przypadków użądleń wykazuje znaczne od nich odstępstwa. Znane są przypadki wystąpienia zgonu na skutek pojedynczych ukłuć, z drugiej strony jednak rejestrowano również pacjentów, którzy przeżyli 400–500 użądleń. Obserwacje te prowadzą do wniosku, że toksyczność jadu wynika w dużej, jeśli nie głównej, mierze z rozmiaru szoku anafilaktycznego (reakcji po użądleniu) ofiary. Szczególnie wrażliwe są osoby alergiczne, u których obserwuje się niejednokrotnie astmę alergiczną, uczulenie skóry (pokrzywka), a w szczególnie ostrych formach także zaburzenia w układzie krążenia. Odczyny te pojawiają się zazwyczaj wkrótce po użądleniu i zanikają w ciągu kilku godzin. W przypadkach fatalnych śmierć występowała z reguły w przedziale czasu do godziny od ukłucia. W zależności od indywidualnej odpowiedzi organizmu obserwuje się występujące w różnym natężeniu objawy poużądleniowe, takie jak gorączka ($39,5^{\circ}\text{C}$ – 40°C), hipotensja (85/65) i tachykardia (puls 120). Notowano także przypadki ustania krążenia i czynności oddechowych (PIEK 1986).

ASPEKTY KLINICZNE REAKCJI POUŻĄDLENIOWEJ I PATOGENEZA STANÓW ALERGICZNYCH

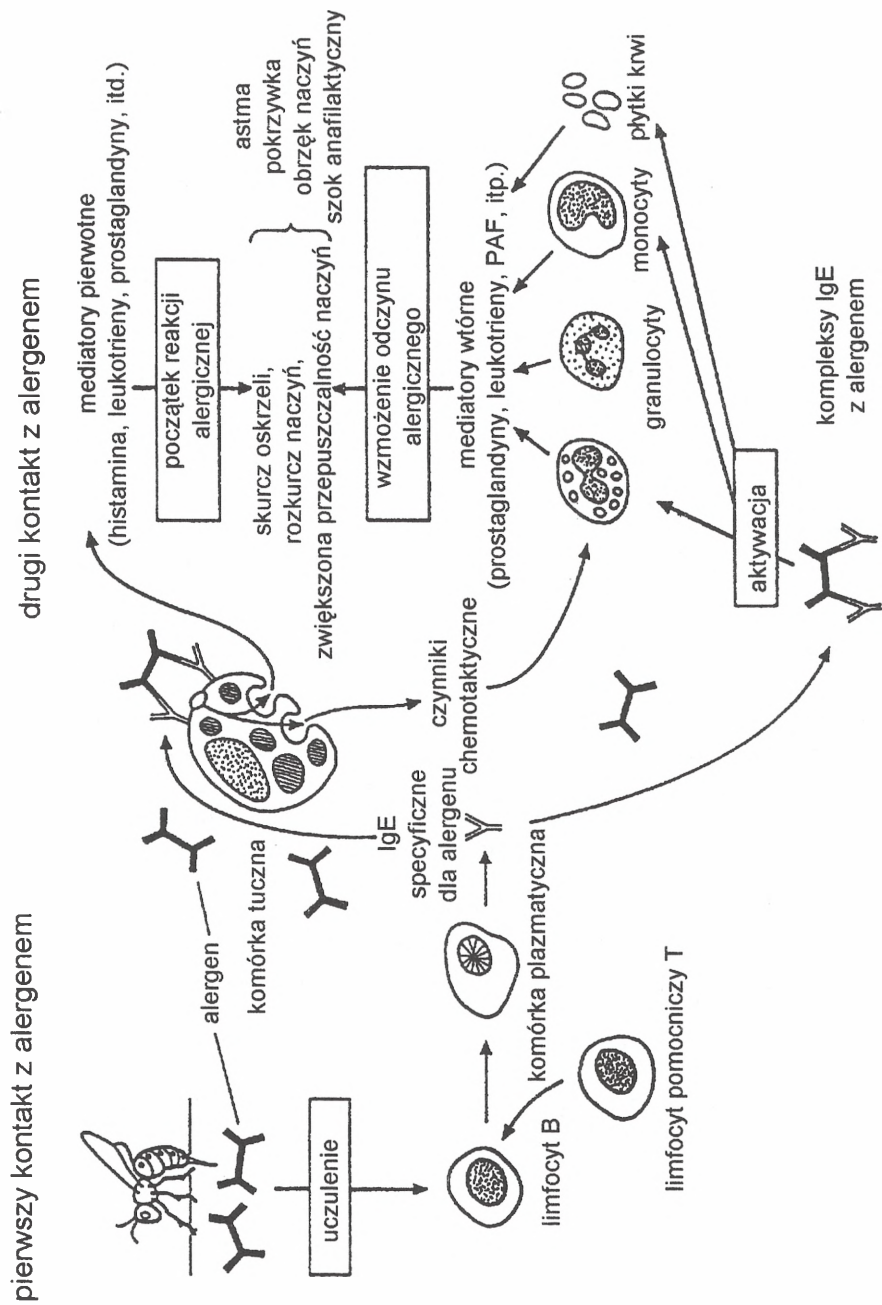
Antygenowe właściwości jadów żądłówek przyciągają zainteresowanie tak od strony praktycznej, jak i teoretycznej. Aspekt kliniczny reakcji alergiczej jest wielopłaszczyznowy. Poza odczynami miejscowymi mogą wystąpić natychmiastowe, jak i opóźnione odczyny alergiczne, które w swej krańcowej postaci prowadzą do szoku anafilaktycznego. Poniżej przedstawiono klasyfikację reakcji alergiczych na użądlenia owadów (BREWCZYŃSKI i współaut. 1994, LEVINE i LOCKEY 1986, MUELLER 1990, PIEK 1986, SZCZEKLIK i współaut. 1973, SZYMAŃSKI 1987, ZAWISZA i współaut. 1980).

Rozległe odczyny miejscowe	swędzenie w miejscu ukłucia, zaczerwienienie skóry > 10 cm, trwające > 24 godz.
Reakcje systemowe	ogólna pokrzywka, swędzenie, złe samopoczucie, niepokój
Stopnia I	
Stopnia II	jak wyżej, ponadto: możliwy ucisk w klatce piersiowej, obrzęk naczyniowy, śpiączka, wymioty, biegunka, zawroty głowy, bóle krzyżowe
Stopnia III	jak wyżej, ponadto: duszność, sapka, świst oddechowy, utrudnienie połykania, upośledzenie wymowy, chrypka, osłabienie, dezorientacja, poczucie zagrożenia
Stopnia IV	jak wyżej, ponadto: spadek ciśnienia, omdlenie, utrata przytomności, niewstrzemięźliwość, sinica

Reakcje nietypowe	gorączka, bóle stawów, zapalenie stawów,
Choroba posurowicza	powiększenie węzłów chłonnych, wysypka
Zapalenie naczyń	plamica
Niedoczyność nerek	zespół nerczycowy, zapalenie kłębuszków nerkowych
Upośledzenie funkcji układu nerwowego	obwodowe zapalenie nerwów, zapalenie wielokorzeniowe, napady padaczkowe, odwracalne i nieodwracalne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego
Zmiany w układzie krwionośnym	małopłytkowość, anemia hemolityczna, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
Zaburzenia funkcji mięśnia sercowego	dusznicza bolesna, zawał, arytmia

Wiadomo, że iniekcja jadu podnosi miano antyfosfolipazy i antyhialuronidazy u królików i świnek morskich, co nie jest zaskoczeniem, gdyż oba te enzymy są typowymi białkami i antygenami. Reakcja ta może tłumaczyć zjawisko odczuwania i pewną odporność u pszczelarzy. Niska antygenowość melityny i apaminy może wynikać z niewielkich mas cząsteczkowych tych peptydów, jakkolwiek nie należy lekceważyć farmakologicznego znaczenia melityny jako czynnika o bardzo wysokiej aktywności powierzchniowej i działaniu hemolitycznym. Typowym i często jedynym skutkiem użądlenia jest piekący ból trwający od kilku do kilkudziesięciu minut, który stopniowo zanika. W miejscu ukłucia pojawia się początkowo zaczerwienienie i opuchlizna, które także zanikają zupełnie po kilku dniach. Częste użądlenia wywoływać mogą zapalne reakcje miejscowe, którym towarzyszą niejednokrotnie duże obrzęki z płynem surowiczym, utrzymujące się do kilku dni. Powyższe objawy ograniczają się do miejsca użądlenia i, pomimo że mogą one wywoływać zauważalny dyskomfort, ból, rozdrażnienie i podobne, nie przypisuje się im dużego znaczenia medycznego. W odróżnieniu od nich reakcje systemowe lub ogólnoustrojowe dotyczą zaburzeń ogólnej równowagi wrażliwego organizmu, a nie jedynie miejsca użądlenia. Ponieważ następstwem wystąpienia takich reakcji uczuleniowych mogą być: hipo- i hipertermia, omdlenia, zawroty głowy czy utrata przytomności, pacjentów z nadwrażliwością poddaje się szczególnie wnikliwej obserwacji. Natężenie wystąpienia reakcji systemowych podlega dużej zmienności osobniczej, i w szczególnych przypadkach może upośledzać działanie układów niezbędnych do życia, jak układ oddechowy czy krwionośny.

Powstawanie uczulenia na jady owadów błonkoskrzydłych jest procesem immunologicznym, w którym alergen (białkowe składniki jadu powodujące uczulenie) reagują ze związanymi na powierzchni komórek tucznych przeciwciałami klasy E, co wyzwała w tych komórkach masową produkcję i sekrecję histaminy, leukotrienów (powolnych mediatorów anafilaksji), prostaglandyn oraz szeregu innych czynników o aktywności chemotaktycznej czy zapalnej (rys. 2) (BREWCZYŃSKI i współaut. 1994, LEVINE i LOCKEY 1986, MUELLER 1990, PIEK 1986, SZCZEKLIK i współaut. 1973, SZYMAŃSKI 1987, ZAWISZA i współaut. 1980). Związki te mogą wywoływać i nasilać nie tylko odczyny anafilaktyczne lecz także liczne odczyny skórne oraz cały zespół reakcji w układzie oddechowym i układzie krążenia. Reakcje uczuleniowe typu wczesnej nadwrażliwości są z reguły następstwem jednego lub kilku ukąszeń, a warunkiem ich pojawienia się są wcześ-



Rys. 2. Patogeneza reakcji alergicznej (wg MUELLERA 1990).

niejsze użądlenia w przeszłości. Przed pierwszym zetknięciem ofiary ze składnikami jadu, w jej organizmie brak jest przeciwciał skierowanych przeciwko składnikom jadu. Po użądleniu organizm użądłonej ofiary syntetyzuje masowo przeciwciała z grupy IgG oraz IgE. Te ostatnie wydają się pełnić najistotniejszą rolę, gdyż przytwierdzają się do komórek tucznych oraz krwinek białych zasadochłonnych, gdzie aktywują te komórki po ponownym zetknięciu się z antygenami jadu. W przypadku uczulenia na składniki jadu uwolnione z aktywowanych komórek składniki są odpowiedzialne za wystąpienie reakcji uczuleniowej, której rozmiary wynikają w dużej mierze z predyspozycji genetycznej osoby wrażliwej. Obecnie wydaje się, że składniki jadów wszystkich żądłówek są najprawdopodobniej zdolne do wywoływania odczynów alergicznych u ludzi wrażliwych. Największą aktywność immunologiczną mają enzymy (fosfolipaza, hialuronidaza, kwaśna fosfataza) w jadach pszczoły oraz os społecznych, a także antygen 5 w jadzie os; najmniejszą aktywność lub zgoła żadnej aktywności immunologicznej nie posiadają niewielkie peptydy (melityna, apamina, kininy) i aminy biogenne, jakkolwiek ich aktywność hemolityczna, neurotoksyczna i farmakologiczna jest nie bez znaczenia (SZCZEKLIK i współaut. 1973, ZAWISZA i współaut. 1980, LEVINE i LOCKEY 1986, PIEK 1986, SZYMAŃSKI 1987, MUELLER 1990, BREWCZYŃSKI i współaut. 1994). Ponieważ w zasadzie jady wszystkich żądłówek zawierają fosfolipazę i hialuronidazę, które jednocześnie posiadają największą aktywność alergizującą, oczywiście nasuwającym się spostrzeżeniem jest, że osoby wrażliwe powinny być uczulone na jady wszystkich owadów żądłacych i odpowiadać wzmożoną reakcją alergiczną na ukłucia każdego z gatunków żądłówek. Okazuje się, że problem jest bardziej złożony i nie wszyscy alergicy reagują w ten sam sposób. Chociaż jady blisko spokrewnionych gatunków, na przykład w obrębie jednego rodzaju, wywołują podobne odczyny uczuleniowe o podobnym nasileniu, zjawiska tego nie obserwuje się przy porównaniu jadu os z jadem pszczelim. Pacjenci wrażliwi na jad pszczoł nie są niekiedy wrażliwi na składniki jadu os i *vice versa*. Zindywidualizowanie odpowiedzi alergicznnej na składniki jadu różnych gatunków żądłówek jest ogromne, jednakże szeroko zakrojone przekrojowe badania epidemiologiczne pozwoliły obrać następującą strategię immunizacji osób wrażliwych na ukłucia żądłówek: jeżeli test skórny wskazuje, że pacjent jest wrażliwy jedynie na jad jednego gatunku, do immunizacji używany jest jedynie jad tego gatunku; jeżeli po wykonaniu testu skórniego obserwuje się wrażliwość na dwa lub więcej jadów, to immunizację przeprowadza się niezależnie jadem każdego gatunku (OBTUŁOWICZ i współaut. 1992, PIEK 1986).

PSYCHOLOGICZNE ASPEKTY REAKCJI UCZULENIOWEJ ORAZ ALERGII NA JADY OWADÓW

W rzeczywistości problem alergii na jady żądłówek jest dwojaki: całokształt konsekwencji fizjologicznych nadwrażliwości (alergii) na jady oraz mniej wymierne aspekty psychologiczne takiej nadwrażliwości. Dokonany ostatnio postęp wiedzy na temat immunologicznych przyczyn nadwrażliwości na jad żądłówek dotyczył niemal wyłącznie pierwszego aspektu zagadnienia.

Analiza danych statystycznych prowadzi nieuchronnie do wniosku, że ryzyko wypadków śmiertelnych po użądleniu przez pszczoły, trzmiele, osy, szerszenie czy mrówki jest zaskakująco niskie. Zauważalnie większa jest natomiast obserwowana częstość uczulenia na ukłucia żądłówek, która waha się w granicach od 0,1% do 4%. Prosty rachunek wskazuje, że jedynie jedna na około 100 tysięcy osób uczulonych na użądlenia przez owady umiera każdego roku. Około 70% zgonów na skutek ukąszeń owadów jest spowodowana zaburzeniami oddychania, zwykle na drodze obrzmienia strun głosowych i obrzęku upośledzającego drożność dróg oddechowych. Szok anafilaktyczny, drugi istotny czynnik, charakteryzuje się obrzękiem naczyniowym, przekrwieniem i obrzękiem narządów wewnętrznych, wzmożonym wydalaniem, pękaniem pęcherzyków płucnych i rozedmą płuc. Naczyniowe przyczyny śmierci obejmują zatory naczyń wieńcowych, ogólnoustrojowe krwotoki czy martwicze niedokrwienie osierdZIA. Inną szokującą cechą zgonów poużądleniowych jest ich nagłość: 58% ukąszonych umiera w czasie krótszym niż godzina, a ponad dwie trzecie w ciągu 6 godzin od użądlenia. Struktura wiekowa ofiar ukąszeń wskazuje, że olbrzymia większość przypada na osoby w starszym i średnim wieku, a jedynie 2%–7% wśród dzieci i młodzieży (MUELLER 1990, PIEK 1986).

Podobnie jak alergia na jady, tak i zaburzenia o charakterze atopii (nadwrażliwość wczesna o podłożu dziedzicznym: astma, gorączka sienna, katar sienny) są następstwem naruszenia homeostazy w układzie odpornościowym. Chociaż wszelkie zaburzenia atopowe nie predestynują ofiar użądleń do szczególnej wrażliwości i uczulenia na ukłucia, należy podkreślić, że odpowiedź immunologiczna osobników z astmą czy gorączką sienną jest z reguły bardziej wzmożona, a ich nadwrażliwość pojawia się najczęściej w młodszym wieku. Przyczyny tego są zwykle prozaicznie proste: silniejsze uczulenie na użądlenia u astmatyków wypływa na przykład z warunkowanego przez astmę upośledzenia funkcji układu oddechowego (PIEK 1986).

PODSUMOWANIE

Jeszcze kilka lat temu składniki jadów żądłówek traktowano jedynie jako obiekt heurystycznego zainteresowania specjalistów hymenopterologów. Dzisiaj, nie tylko rosnące zainteresowanie farmakokinetycznymi i biochemicznymi aspektami jadów owadów błonkoskrzydłych zaowocowało prężnym rozwojem dyscyplin toksykologii i toksykochemii przemysłu farmakologicznego, ale także dostrzeżono pomost ewolucyjny łączący składniki jadów żądłówek z substancjami naturalnie występującymi w płynach ustrojowych zwierząt kręgowych. I tak na przykład, „aktywny region” kinin z jadu os okazał się być identyczny ze strukturą bradykininy, peptydu o funkcji tropowej u ssaków. Lizolecytyna, produkt działania fosfolipaz jadu, jest naturalnym składnikiem błon biologicznych a jednocześnie potencjalnym mediatorem w procesach uszkodzania komórek i tkanek, odpowiedzialnym za zwiększoną przepuszczalność błon komórkowych, lizę komórek tucznych czy stany ostrego zapalenia trzustki (PIEK 1986, HABERMANN 1972).

Reakcje uczuleniowe po użądleniu przez pszczołę, osę, szerszenia czy mrówkę, chociaż nieprzyjemne, bardzo rzadko prowadzą do zejść śmiertelnych. Niemniej jednak, powszechnie niekontrolowany strach przed ukłuciami przez owady przeradza się często w ogólny strach przed owadami, w szczególności tymi podejrzewanymi o zdolność żądlenia — zjawisko irracjonalnej obawy przed owadami znane jako „entomofobia”. Strach taki, jakkolwiek o irracjonalnym podłożu emocjonalnym, jest wymiernym zjawiskiem w rozważaniach psychologicznych aspektów uczuleń na użądlenia przez owady. W olbrzymiej większości przypadków bowiem uczulenie na jady jest problemem czysto psychologicznym, a nie toksykologicznym. Jest oczywiste, że ukłuciom towarzyszy ból. Ewolucja składu jadów zachodziła w kierunku, aby zapewnić owadom żądłącym maksymalną efektywność przy obronie ich gniazd. Toteż raczej „bolesność”, a nie toksyczność jadów jest szczególnie użyteczna w kontekście obronnym, jako że wyzwała u agresora (potencjalnego drapieżnika) sprzężenie zwrotne odwrotu i ucieczki, czy to na skutek użądlenia czy też zagrożenia takim użądleniem. To czy następuje rzeczywiste uszkodzenie ciała ofiary ukłuciem nie jest tak istotne jak to, że został uruchomiony system ostrzegania. Dlatego też nie jest dziwne, że ludzie utożsamiają ból po ukłuciu z prawdziwym niebezpieczeństwem czy obrażeniem ciała, ponieważ najprawdopodobniej w tym właśnie kierunku działała naturalna selekcja zarówno składu jadów, jak i zachowania ludzi. Co więcej, użądlenia są wymiernym i odczuwanym fizycznie zagrożeniem zdrowia, nie są tak ezoteryczne jak palenie, spożycie alkoholu czy dieta wysoko tłuszczowa, o wiele poważniejsze czynniki ryzyka, choć nie tak bardzo namacalne. Strach przed zagrażającymi niegdyś ludziom zwierzętami jest o wiele bardziej wtopiony w ludzką psychikę niż obawa przed nowotworami, alergią, wypadkami samochodowymi. Długotrwała ewolucja sprawiła, że jesteśmy biologicznie zaprogramowani do strachu bardziej przed czynnikami pierwszej grupy niż drugiej, i to w dużej mierze wyjaśnia dlaczego nasza psychika jest tak zdominowana przez strach przed żądłącymi owadami błonkoskrzydłymi.

TOXIC AND ALLERGIC PROPERTIES OF ACULEATE VENOMS

Summary

Insect venoms comprise a huge variety of substances responsible for causing allergic reactions. In general, the composition of various *Hymenoptera* venoms is of toxicological and allergological interest, and among them the bee venom is certainly that the best studied. As a rule, the venoms of various aculeate species are composed of biogenic amines, basic peptides and higher molecular weight proteins, mostly enzymes. The biogenic amines are mainly responsible for causing pain; they act as vasodilators, increase the permeability of cell membranes, and allow spreading of the venom through the victim's body. Cytotoxic, neurotoxic and haemolytic activities are exerted by the basic peptides and phospholipases, whereas other enzymes and the remaining larger molecular weight proteins act mostly as principal allergens. Although *Hymenoptera* sting allergy is fairly common, exceptionally low it results in mortality. Considerable variation in the molecular mode of action of venoms from various *Hymenoptera* species may reflect different trophic strategies which might have evolved in various groups of aculeate insects.

LITERATURA

- BANASZAK J., 1979. Nowa klasyfikacja żądłówek (Hymenoptera, Aculeata) Dennisa J. Brothers'a. Przegl. Zool. 23, 241-244.
- BANASZAK J., 1993. *Ekologia pszczół* PWN, Warszawa-Poznań, 263.
- BANKS B. E. C., SHIPOLINI R. A., 1986. *Chemistry and pharmacology of honey-bee venom*. [W:] *Venoms of Hymenoptera: biochemical, pharmacological and behavioural aspects*. PIEK T. (red.). Academic Press, London-Orlando-San Diego-New York-Austin-Montreal-Sydney-Tokyo-Toronto 567.
- BERNHEIMER A. W., RUDY B., 1986. *Interactions between membranes and cytolytic peptides*. Biochim. Biophys. Acta 864, 123-141.
- BREWZYŃSKI P. Z., ŚPIEWAK R., KLIN N. J., 1994. Historia naturalna odczynów alergicznych wywołanych użądleniami owadów błonkoskrzydłych. Pol. Tyg. Lek. 49, 23-41.
- CZURYŁO J., DEMIANOWICZ A., GUDERSKA J., KIRKOR S., KONOPACKA Z., WAWRYN T., WOYKE J., 1983. Hodowla pszczół PWRIŁ, Warszawa 544.
- FLETCHER J. E., ELLIOT W. B., ISHAY J., ROSENBERG P. H., 1979. Phospholipase A and B activities of reptile and Hymenoptera venoms. Toxicon 17, 591-599.
- FUDALEWICZ-NIEMCZYK W., 1965. Z życia os. Wszechświat 4, 95-101.
- HABERMANN E., 1972. Bee and wasp venoms: the biochemistry and pharmacology of their peptides and enzymes are reviewed. Science N.Y. 177, 314-322.
- HABERMEHL G. G., 1981. *Venomous animals and their toxins*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 194.
- KING T. P., KOCHOUMIAN L., JOSLIN A., 1984. Wasp venom proteins: phospholipase A₁ and B. Arch. Biochem. Biophys. 230, 1-12.
- KROPCZYŃSKA-LINKIEWICZ D., 1980. Alergiczne i toksyczne oddziaływanie stawonogów na człowieka. Wiad. Entomol. 1, 151-157.
- LEVINE M. L., LOCKEY R.F., 1986. *Monograph on Insect Allergy*. Lambert Ass., Pittsburgh.
- MUELLER U. R., 1990. *Insect Sting Allergy: Clinical picture, diagnosis and treatment*. G.Fisher Verlag, New York 183.
- NAKAJIMA T., 1986. *Pharmacological biochemistry of vespid venoms*. [W:] *Venoms of Hymenoptera: biochemical, pharmacological and behavioural aspects*. Academic Press, London-Orlando-San Diego-New York-Austin-Montreal-Sydney-Tokyo-Toronto 567.
- OBTUŁOWICZ K., RADWAN J., MAZURKIEWICZ A., PUŁKA G., DYCZEK A., 1992. Anafilaksja na jad owadów. Odczulanie szybką metodą. Pol. Tyg. Lek. 47, 832-834.
- PIEK T., 1984. *Pharmacology of Hymenoptera venoms*. [W:] *Handbook of Natural Toxins* Tu A.T. (red.). M.Dekker, Inc., New York 135-186.
- PIEK T., 1986. *Venoms of Hymenoptera: biochemical, pharmacological and behavioural aspects*. Academic Press, London-Orlando-San Diego-New York-Austin-Montreal-Sydney-Tokyo-Toronto 567.
- PIGULEWSKI S. W., 1982. *Jadowite zwierzęta bezkręgowce*. PWN, Warszawa 427.
- SCHMIDT J.O., 1982. *Biochemistry of insect venoms*. A. Rev. Entomol. 27, 339-368.
- SKIBIŃSKA E., 1985. *Osy*. Przry. Pol. 4, 15-18.
- SPRADBERY P., 1981. *Wasps - an account of biology and natural history of solitary and social wasps*. Sidgwick and Jackson, London 408.
- SZCZEKLIK A., ADAMEK T., PIOTROWSKA H., 1973. Uczulenie na jady owadów. Pol. Tyg. Lek. 28, 1553-1555.
- SZYMANSKI W., 1987. Alergia na jad owadów błonkoskrzydłych w świetle piśmiennictwa i badań własnych. Pol. Tyg. Lek. 42, 101-103.
- WATAŁA C., KOWALCZYK J. K., 1990. Hemolytic potency and phospholipase activity of some bee and wasp venoms. Comp. Biochem. Physiol. 97, 187-194.
- WATAŁA C., GWOŹDZIŃSKI K., 1992. Melittin-induced alterations in dynamic properties of human red blood cell membranes. Chem.-Biol. Interactions 82, 135-149.
- WIŚNIEWSKI J., 1976. Jad mrówek *Formica rufa* L. oraz *F. polyctena* Forst. i jego znaczenie. Przegl. Zool. 20, 70-75.
- ZWAAL R. F. A., ROELOFSEN P., COMFURIUS P., VAN DEENEN L. L. M., 1975. Organization of phospholipids in human red cell membranes as detected by the action of various purified phospholipases. Biochem. Biophys. Acta 406, 83-89.
- ZAWISZA E., MAKOWSKA W., OSOWSKI O., 1980. Uczulenia na owady. Pol. Tyg. Lek. 35, 817-818.