

*Bogdan Kędzia¹, Edyta Kmieć², Elżbieta Hołderna-Kędzia¹

Nukleotydy w mleczku pszczelim i ich właściwości biologiczne

Royal jelly nucleotides and their biological activity

¹Institut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich, Poznań
Dyrektor Instytutu: dr hab. inż. Małgorzata Zimmiewska, prof. IWNiRZ

²Firma Handlowa Poledix Edyta Kmieć, Piotrków Trybunalski

SUMMARY

The importance of royal jelly in bees' life, its chemical composition as well as the composition and content of nucleotides present in this bee product were evaluated and discussed. Both the nucleotide composition and the content of these components in royal jelly depend on its origin, mainly on the variety of bees. The content of nucleotides in royal jelly is low and in fresh product it is about 2 mg/g. In the stored product, the nucleotide content is reduced sometimes even by 30%. Nucleotides characterize a variety of biological properties. First of all, they have an immunostimulatory effect, regenerate the intestinal tissue, perform a beneficial effect on the intestinal flora and the liver. In addition, they affect positively lipids metabolism and the nervous system, and also increase physical resistance. On this basis, it can be assumed that nucleotides greatly contribute to the therapeutic effects of royal jelly.

Keywords: royal jelly, nucleotides, composition and content, biological properties

STRESZCZENIE

Omówiono znaczenie mleczka pszczelego w życiu pszczół, jego skład chemiczny oraz skład i zawartość nukleotydów występujących w tym produkcie pszczelim. Zarówno skład nukleotydowy, jak i zawartość tych składników w mleczku pszczelim zależne są od jego pochodzenia, głównie od odmiany wytwarzających je pszczół. Zawartość nukleotydów w mleczku pszczelim jest niewielka i w świeżym produkcie wynosi ona około 2 mg/g, a w produkcie przechowywanym obniża się nawet o 30%. Nukleotydy odznaczają się różnorodnymi właściwościami biologicznymi. Przede wszystkim działają one immunostymulująco, odnawiają tkankę jelitową, wpływają korzystnie na florę jelitową oraz na wątrobę. Poza tym oddziałują na metabolizm lipidowy i na układ nerwowy, a także podwyższają odporność fizyczną. Na tej podstawie można przyjąć, że nukleotydy w dużym stopniu przyczyniają się do działania leczniczego mleczka pszczelego.

Słowa kluczowe: mleczko pszczele, nukleotydy, skład i zawartość, właściwości biologiczne

Wstęp

Mleczko pszczele wytwarzane jest w gruczołach gardzielowych młodych pszczół robotnic, zwanych karmicielkami. Jest ono przeznaczone do karmienia larw pszczół robotnic i trutni przez pierwsze 3 dni ich życia oraz matek pszczelich w okresie całego życia larwalnego i w czasie składania przez nie jajeczek w komórkach plastra.

W skład świeżego mleczka pszczelego wchodzi ponad 200 substancji chemicznych. W największej ilości występuje woda (średnio 67,6%). Duże grupy związków chemicznych tworzą: białko (średnio 13,7%), węglowodany (średnio 11,2%), lipidy (średnio 4,3%). Ponadto w świeżym mleczku pszczelim

obecne są związki mineralne (średnio 0,9%) oraz inne substancje, w tym: kwasy organiczne, witaminy, kwasy nukleinowe, nukleotydy, hormony, pterydyny (łącznie średnio 1,9%) (1).

Z ponad 30 udokumentowanych właściwości mleczka pszczelego (1) do najważniejszych należy zaliczyć: stymulujące rozwój komórek i tkanek, podwyższające odporność fizyczną, przeciwdepresyjne, wpływające na układ nerwowy, immunostymulujące, odnawiające serce i układ krwionośny, przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe, przeciwcukrzycowe i przeciwnowotworowe.

Celem niniejszej pracy było określenie na podstawie piśmiennictwa składu i zawartości nukleotydów

w mleczku pszczelim oraz ustalenie, które właściwości biologiczne przypisywane nukleotydom mogą wpływać na działanie dietetyczne oraz lecznicze tego produktu pszczelego.

Budowa chemiczna nukleotydów

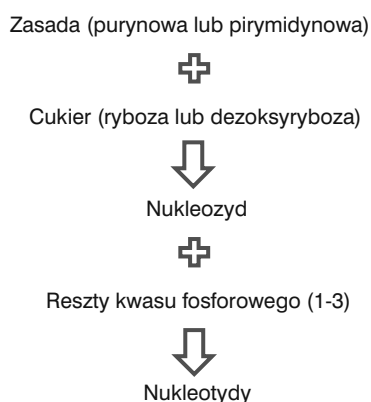
Nukleotydy zbudowane są z zasad purynowych (adenina i guanina) lub pirymidynowych (cytozyna, tymina, uracyl), cukrów – rybozy lub dezoksyrybozy – oraz reszt kwasu fosforowego. W niektórych nukleotydach występują także inne zasady purynowe, a mianowicie inozyna i pseudourydyna.

W wyniku połączenia zasad purynowych lub pirymidynowych z cukrami – rybozą lub dezoksyrybozą, tworzą się nukleozydy. Natomiast przyłączenie do nukleozydów od 1 do 3 reszt kwasu fosforowego powoduje powstanie nukleotydów (ryc. 1) (2-4).

Skład i zawartość nukleotydów w mleczku pszczelim

Jako jedni z pierwszych występowanie nukleotydów w mleczku pszczelim zasygnalizowali Marko i wsp. (5). W liofilizowanym mleczku pszczelim, wytwarzanym przez firmę Slovakofarma w byłej Czechosłowacji, zidentyfikowali oni 5 składników nukleotydowych, przy czym w największej ilości występowały w nim nukleotydy urydynowe i adeninowe (tab. 1).

Opublikowane w ostatnich latach dane dotyczące świeżego chińskiego mleczka pszczelego dowodzą, że w produkcie tym w największych ilościach występują adenozymonofosforan (AMP) i inozynomonofosforan (IMP), natomiast w zdecydowanie mniejszych ilościach – adenozyntrifosforan (ATP) i adenozydodifosforan (ADP) (tab. 2). Jednak nie ma w nim innych nukleotydów, takich jak: guaninowe, cytydynowe i urydynowe. Prawdopodobnie wynika to z różnych odmian pszczół, od których pozyskiwano mleczko pszczele. W Chinach mleczko



Ryc. 1. Powstawanie nukleotydów

Tab. 1. Skład i zawartość nukleotydów w liofilizowanym słowackim mleczku pszczelim (wg 5)

Zidentyfikowane nukleotydy	Zawartość (μmol/g)
Nukleotydy adeninowe	7,82
Nukleotydy guaninowe	1,27
Nukleotydy cytydynowe	0,21
Nukleotydy urydynowe	11,56
Inozynomonofosforan (IMP)	0,24
Łącznie	21,00

Tab. 2. Skład i zawartość nukleotydów w świeżym chińskim mleczku pszczelim (wg 6-8)

Składniki nukleotydowe	Zawartość (μg/g)		
	A	B	C
Adenozyntrifosforan (ATP)	55,3	59,4	18,7
Adenozydodifosforan (ADP)	64,7	250,7	57,1
Adenozymonofosforan (AMP)	473,5	1144,2	1506,7
Inozynomonofosforan (IMP)	–	626,5	291,9

A – Xue i wsp. (6); B – Zhou i wsp. (7); C – Wu i wsp. (8)

pszczele pochodziło od pszczół wytwarzających duże ilości tego produktu, określanych jako Pinghu line bees (6-8).

Badacze chińscy (7, 8) poczynili także interesujące obserwacje na temat zawartości nukleotydów w świeżym i przechowywanym mleczku pszczelim. Stwierdzili oni, że w trakcie przechowywania (nie podają okresu czasu) następuje obniżenie stężenia nukleotydów o około 30% (ATP, ADP, AMP i IMP) (tab. 3 i 4). W tym samym czasie w mleczku pojawia się również prawie tyle samo produktów rozkładu nukleotydów do nukleozydów, zasad purynowych i związków fosforowych.

Ważnego odkrycia dokonali badacze japońscy. Hattori i wsp. (9) wyizolowali z mleczka pszczelego N₁-tlenek adenozymonofosforanu (N₁-tlenek AMP) (ryc. 2). Związek ten występował wraz z innymi nukleotydami (ATP, ADP i AMP). Zawartości N₁-tlenku AMP autorzy nie podali, ale z badań chromatograficznych można wnioskować, że stanowi on około 30% ilości AMP analizowanego mleczka pszczelego.

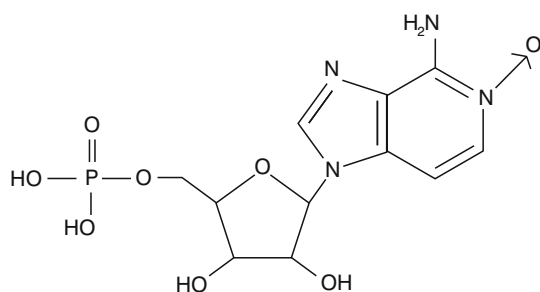
Niezwykłość tego odkrycia polega na tym, że nukleotyd o tej budowie poza mleczkiem pszczelim nie został dotąd znaleziony w żadnym innym produkcie pochodzenia naturalnego (9).

Tab. 3. Porównanie zawartości nukleotydów w świeżym i przechowywanym mleczku pszczelim (wg 7)

Nukleotydy	Zawartość (µg/g)	
	produkt świeży	produkt przechowywany
ATP	51,4	5,4
ADP	250,7	51,1
AMP	1144,2	886,6
IMP	625,5	541,4
Łącznie	2072,8	1484,5
Obniżenie o 28,4%		

Tab. 4. Porównanie zawartości nukleotydów w świeżym i przechowywanym mleczku pszczelim (wg 8)

Nukleotydy	Zawartość (µg/g)	
	produkt świeży	produkt przechowywany
ATP	18,7	0,0
ADP	154,7	57,1
AMP	1506,7	1103,8
IMP	291,9	154,4
Łącznie	1972,0	1315,3
Obniżenie o 33,0%		

**Ryc. 2.** Budowa chemiczna N₁-tlenku adenylozomonofosforanu (wg 9)

Właściwości biologiczne nukleotydów

Działanie immunostymulujące

Na układ immunologiczny człowieka składa się zarówno odporność nieswoista (wrodzona, komórkowa), jak i odporność swoista (humoralna).

Do głównych komórkowych składników odporności nieswoistej zalicza się fagocyty (makrofagi, monocyty,

neutrofile i eozynofile) oraz naturalne komórki cytotoxyczne (ang. *natural killer* – NK). Natomiast wśród składników rozpuszczalnych w płynach ustrojowych obecne są m.in.: interferony, lizozym, cytokiny oraz białko C-reaktywne (10).

Kalkurni i wsp. (11, 12) dowiedli, że zwierzęta doświadczalne karmione paszą wzbogaconą w nukleotydy (AMP i IMP) były bardziej odporne na zakażenia dożylnie drobnoustrojami chorobotwórczymi, takimi jak *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans* oraz częściej przeżywały zakażenie, a także rzadziej odrzucały autoprzyszczepy. Badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały ponadto, że nukleotydy zwiększają ich odporność na zakażenia na drodze podwyższonej aktywności fagocytarnej makrofagów oraz wytwarzanie cytokin (interleukiny 2 – IL-2) (12).

Kolejnymi dowodami na wzrost odporności nieswoistej pod wpływem nukleotydów są badania kliniczne. Carrer (13) u noworodków karmionych mlekiem matki wzbogaconym w nukleotydy po 2 miesiącach zaobserwował wzrost poziomu w surowicy krwi komórek NK o 19,2% oraz IL-2 o 143,2%, w porównaniu do dzieci karmionych mlekiem matki bez dodatku nukleotydów. Z kolei Hawkes i wsp. (14) u noworodków karmionych mlekiem matki suplementowanym nukleotydami (AMP, CMP, GMP i IMP) w ilości 33,6 mg/l stwierdzili po 7 tygodniach w ich surowicy krwi wzrost poziomu interferonu γ (INF- γ) o 55,7%.

Komórkowymi nosicielami odporności swoistej są limfocyty B, a rozpuszczalnymi – immunoglobuliny (przeciwciała). Limfocyty ulegają aktywacji, a następnie proliferacji (namnożeniu) pod wpływem antygenów. Limfocyty B wytwarzają immunoglobuliny, a limfocyty T – limfokiny. Warto dodać, że oba typy odpowiedzi immunologicznej, tj. nieswoista i swoista, przebiegają równolegle, wzajemnie się uzupełniając (10).

Badania Jyonuchi (15) z wykorzystaniem hodowli komórek sznurzej śledziny wykazały, że pod wpływem suplementacji nukleotydami jest ona w stanie zwiększyć wytwarzanie przeciwciał prawie 4-krotnie, przy czym wytwarzanie immunoglobulin IgM wzrastało o około 30% w porównaniu do hodowli komórek niesuplementowanych nukleotydami. Wpływ nukleotydów na odporność swoistą potwierdzają także badania szpitalne. Navarro i wsp. (16) jednej grupie dzieci przedwcześnie urodzonych podawali mleko kobiece wzbogacone mieszaniną nukleotydów (AMP, CMP, GMP, UMP i IMP) w ilości 10,5 mg dziennie przez okres 3 miesięcy. Druga grupa dzieci (kontrolna) otrzymywała mleko kobiece. Po zakończeniu badań okazało się, że poziom przeciwciał IgM i IgA

w surowicy krwi dzieci, które otrzymywały mleko suplementowane nukleotydami, był wyższy odpowiednio o 38,5 i 88,2% w porównaniu do surowicy krwi dzieci karmionych mlekiem bez dodatku nukleotydów. Także Hawkes i wsp. (14) odnotowali, że u 7-miesięcznych dzieci karmionych mlekiem matki suplementowanym nukleotydami (AMP, CMP, UMP, GMP i IMP) w ilości 33,6 mg/l, które wcześniej otrzymały szczepionkę przeciwżółciową i przeciwbłoniczą, poziom przeciwciał w odniesieniu do tych antygenów był odpowiednio wyższy o 33,3 i 55,4% w porównaniu do dzieci karmionych mlekiem niesuplementowanym nukleotydami.

Działanie odnawiające tkankę jelitową

Uany i wsp. (17) stwierdzili, że u szczurów karmionych przez 2 tygodnie paszą z dodatkiem 0,8% nukleotydów aktywność enzymów: maltazy, sacharazy i laktazy w jelitach wzrosła odpowiednio o 50,2; 27,3 i 5,7% w porównaniu do zwierząt karmionych paszą bez nukleotydów.

Badania Tsujinaki i wsp. (18) wykazały, że podawanie pozajelitowe roztworu nukleotydów szczurom przez 7 dni w ilości 120 mmol/kg dziennie (IMP, GMP, CMP, UMP, TMP) spowodowało wzrost masy błony śluzowej jelita czczego o 27,1%, a także zawartości w niej białka o 23,7% i DNA o 53,2% w odniesieniu do zwierząt nieotrzymujących nukleotydów. Ponadto u szczurów, którym podawano nukleotydy, zaobserwowano wzrost wysokości kosmków jelitowych o 36,2%, głębokości zatok kosmkowych o 7,4% oraz ich prawie 22-krotnie wyższą przepuszczalność dla dekstranu w porównaniu do zwierząt, które nie dostawały nukleotydów.

Z kolei Dancey i wsp. (19) przeprowadzili badania kliniczne z udziałem pacjentów cierpiących na zespół jelita drażliwego, którzy przez 4 tygodnie otrzymywali wraz z pożywieniem nukleotydy pozyskane z drożdży piekarskich. Grupa kontrolna nie otrzymywała w tym czasie nukleotydów. Badania wykazały, że u pacjentów suplementowanych nukleotydami, w porównaniu do pacjentów niesuplementowanych, ból brzuszny ustąpił w 47,2% przypadków, biegunki w 29,9%, nagłe parcie na mocz w 51,8%, niecałkowite wydalanie w 65,1%, wzdęcia z oddawaniem gazów w 21,1%, napięcie powłok brzusznych w 17,4%, natomiast zaparcia ustąpiły w 100,0% przypadków.

W innych badaniach klinicznych (20), mających na celu zmniejszenie liczby biegunek, dzieciom wraz z mlekiem krowim podawano nukleotydy (UMP, GMP, AMP, CMP i IMP) w ilości 142 mg/l przez 7 dni. Dzieci z grupy kontrolnej otrzymywały samo

mleko. Po tym czasie stwierdzono, że u dzieci otrzymujących mleko suplementowane nukleotydami liczba biegunek była mniejsza o 22,1%, pojawianie się pierwszych objawów biegunek było mniejsze o 27,5%, a także liczba dni z biegunkami była mniejsza o 19,0% w porównaniu do dzieci pijących mleko bez nukleotydów.

Działanie na florę jelitową

Już w 1980 roku Tanaka i Mutai (21) zauważyli, że nukleotydy wzmagają wzrost bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* zasiedlających jelito grube człowieka. Następnie Gil i wsp. (22) zaobserwowali, że u małych dzieci karmionych mlekiem matki suplementowanym nukleotydami w ilości 105 mg/l w kale występowało znacznie więcej bakterii z rodzajów *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* niż jelitowych pałeczek Gram-ujemnych.

Badania Yu (23) potwierdziły te doniesienia. Wykazał on, że u dzieci karmionych mlekiem krowim, do którego dodawano nukleotydy, po 4 tygodniach w kale pojawiało się znacznie więcej bakterii z rodzajów *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* niż pałeczek jelitowych, enterokoków, gronkowców i laseczek z rodzaju *Clostridium*, w porównaniu do mleka krowiego bez dodatku nukleotydów. W tym drugim przypadku pomiędzy wymienionymi grupami bakterii utrzymywała się równowaga.

Również Singhal i wsp. (24) stwierdzili, że u dzieci karmionych mlekiem matki z dodatkiem nukleotydów w ilości 31 mg/l w kale znajdowało się znacznie mniej bakterii z grupy *Bacteroides-Porphyrromonas-Prevotella* w porównaniu do bakterii *Bifidobacterium*. Należy dodać, że bakterie z rodzajów *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* należą do grupy bakterii probiotycznych, korzystnych dla organizmu człowieka. Uważa się, że bakterie te obniżają pH soku jelitowego na skutek hydrolizy cukrów do kwasu mlekowego, hamując w ten sposób wzrost chorobotwórczych bakterii jelitowych.

Działanie na wątrobę

Novak i wsp. (25) podają, że u myszy karmionych przez 5 tygodni paszą wzbogaconą mieszaniną nukleotydów (AMP, CMP, UMP, IMP i GMP) w ilości 0,21% odnotowano wzrost masy wątroby i poziomu glikogenu, obniżenie poziomu lipidów i cholesterolu w tkance wątrobowej oraz poziomu bilirubiny w surowicy krwi w porównaniu do zwierząt karmionych paszą bez nukleotydów.

Ponadto stwierdzono, że nukleotydy pobudzają wzrost hepatocytów (26) oraz ich odnowę (27), a także przyspieszają syntezę kwasów nukleinowych

(RNA i DNA) w uszkodzonej tkance wątrobowej (28). Zaobserwowano także korzystne oddziaływanie nukleotydów na szczury z marskością wątroby (29).

Działanie na metabolizm lipidów

Dane piśmiennictwa wskazują, że nukleotydy dodane do mleka matki oraz mleka krowiego powodują wzrost poziomu lipoprotein oraz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi noworodków karmionych takim pokarmem (30-33).

Do najważniejszych lipoprotein zalicza się lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL), lipoproteiny o małej gęstości (LDL) oraz lipoproteiny o dużej gęstości (HDL). Są one frakcjami cholesterolu, triglicerydów i fosfolipidów. Białkowe części lipoprotein nazywane są apolipoproteinami (34).

Sánchez-Pozo i wsp. (30) w badaniach klinicznych z udziałem noworodków donoszą, że suplementacja mleka matki nukleotydami (UMP, GMP, AMP, CMP i IMP) w ilości 149 mg/l po 7 dniach od narodzenia dzieci powodowała wzrost poziomu lipoprotein VLDL, LDL i HDL zawartych w cholesterolu o 31,3%, w triglicerydach o 23,7% oraz w fosfolipidach o 4,7% w porównaniu do dzieci karmionych mlekiem niesuplementowanym nukleotydami. Równocześnie zawartość apolipoprotein w lipoproteinach wzrosła o 35,5% u dzieci karmionych mlekiem z nukleotydami w odniesieniu do dzieci karmionych mlekiem bez nukleotydów.

W innych badaniach klinicznych (31) stwierdzono, że poziom apolipoprotein w lipoproteinach VLDL, LDL i HDL po 7 dniach karmienia noworodków mlekiem matki suplementowanym nukleotydami (CMP, UMP, IMP, GMP i AMP) w ilości 124 mg/l wzrósł odpowiednio o 28,6; 66,7 i 67,4% w porównaniu do dzieci karmionych mlekiem niesuplementowanym nukleotydami.

Badania kliniczne prowadzone z udziałem noworodków, które karmiono modyfikowanym mlekiem matki z dodatkiem nukleotydów i bez nukleotydów, wskazują, że po 4 tygodniach w surowicy krwi dzieci karmionych mlekiem z nukleotydami poziom kwasów: linolowego, α -linolenowego, γ -linolenowego i arachidonowego wzrósł w granicach 3-20% w porównaniu do dzieci karmionych mlekiem bez dodatku nukleotydów (32, 33).

Przedstawione dane wskazują, że nukleotydy wzmagają metabolizm lipoprotein i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka.

Działanie na układ nerwowy

Yamamoto i wsp. (35) donoszą o działaniu mieszaniny nukleotydów i nukleotydów na czynności

mózgowe. Odnotowano, że długotrwałe podawanie myszom z wrodzoną demencją paszy wzbogaconej w nukleotydy (inozyna, cytydyna, urydyna, tymidyna) i nukleotydy (monofosforan guaniny) usprawnia pamięć i polepsza ich ruchliwość.

Sato i wsp. (36) zaobserwowali, że po suplementacji paszy nukleotydami, w korze mózgowej szczurów nastąpił wzrost poziomu fosfatydylocholino, a zwierzęta szybciej uczyły się w porównaniu do tych, które nie otrzymywały nukleotydów.

Z kolei Hattori i wsp. (9, 37) wykazali, że występujący w mleczku pszczelim N_1 -tlenek monofosforanu adenozy (N₁-tlenek AMP) odznaczał się hamowaniem rozwoju hodowli szczurzego guza chromonochłonnego nadnerczy. Ponadto stymulował on wytwarzanie przez te komórki białka macierzystego neuronów oraz powstawanie neuronów na drodze różnicowania się komórek guza. N₁-tlenek AMP w nerwowych komórkach macierzystych pobudzał także namnażanie astrocytów (38).

Na tej podstawie autorzy omawianych prac (9, 37, 38) sugerują, że N₁-tlenek AMP może znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób neurologicznych, w tym choroby Alzheimer'a.

Podwyższenie odporności fizycznej

Badania Sterczali i wsp. (39) wskazują, że u ochotników, którym podawano nukleotydy otrzymane z drożdży piekarskich w ilości 278 mg dziennie, pod wpływem dużego obciążenia wysiłkiem następowało obniżenie w surowicy krwi poziomu kortyzolu oraz enzymów – mieloperoksydazy i kinazy kreatyninowej w porównaniu do ochotników, którzy nie otrzymywali nukleotydów. Okazało się, że już w 15. minucie po wysiłku poziom kortyzolu w surowicy krwi ochotników suplementowanych nukleotydami był niższy o 28,6%, mieloperoksydazy o 26,7%, a kinazy kreatyninowej o 19,7% w odniesieniu do grupy kontrolnej ochotników. Co więcej, stan taki utrzymywał się do 72 godzin. Autorzy sądzą, że nukleotydy w tych warunkach osłaniają mięśnie przed ich uszkodzeniem. Ponadto stymulują one wytwarzanie glukozy przez tkankę wątrobową, co powoduje podwyższenie odporności organizmu na duże obciążenie wysiłkiem fizycznym.

Wpływ nukleotydów na działanie lecznicze mleczka pszczelego

Na podstawie przeglądu właściwości biologicznych nukleotydów można stwierdzić, że w dużym stopniu wpływają one na działanie lecznicze mleczka pszczelego. Nukleotydy odznaczają się właściwościami

immunostymulującymi, podwyższając odporność fizyczną i psychiczną, działając na układ pokarmowy (odnawiają tkankę jelitową i wpływają na florę jelitową), a także na wątrobę i metabolizm lipidów.

Do tej pory uważano, że za właściwości lecznicze mleczka pszczelego odpowiedzialne są przede

wszystkim białka, w tym peptydy i enzymy, a także lipidy, głównie kwasy tłuszczowe z kwasem trans-10-hydroksy-2-decenowym (1). Przedstawione powyżej dane wskazują, że nukleotydy mleczka pszczelego także odpowiadają w dużym stopniu za jego działanie lecznicze.

Piśmiennictwo

- Kędzia B, Hołderna-Kędzia E. Mleczko pszczele. Pozyskiwanie, skład chemiczny, właściwości biologiczne, działanie lecznicze. Humana Divinis, Toruń 2013.
- Ciborowska H, Rudnicka A. Dietetyka. Żywnienie zdrowego i chorego człowieka. Wyd Lek PZWL, Warszawa 2007.
- Sikorski ZE, Staroszczyk H. Chemia żywności. 1. Główne składniki żywności. PWN, Warszawa 2017.
- Głazowska J, Stankiewicz U, Bartoszek A. Absorpcja, metabolizm i rola biologiczna kwasów nukleinowych obecnych w żywności. Żywn Nauka Technol Jakość 2017; 24(1):18-32.
- Marko P, Pachán I, Vitteli J. Some phosphorus compounds in royal jelly. Nature 1964; 2002:188-9.
- Xue XF, Wang F, Zhou JH i wsp. Online cleanup of accelerated solvent extractions for determination of adenosine 5'-triphosphate (ATP), adenosine 5'-diphosphate (ADP) and adenosine 5'-monophosphate (AMP) in royal jelly using high-performance liquid chromatography. J Agric Food Chem 2009; 57:4500-5.
- Zhou L, Xue XF, Zhou JH i wsp. Fast determination of adenosine 5'-triphosphate (ATP) and its catabolites in royal jelly using ultraperformance liquid chromatography. J Agric Food Chem 2012; 60:8994-9.
- Wu L, Chen L, Selraraj JN i wsp. Identification of the distribution of adenosine phosphates, nucleosides and nucleobases in royal jelly. Food Chem 2015; 173:1111-8.
- Hattori N, Nomoto H, Mishima S i wsp. Identification of AMP N₁-oxide in royal jelly as a component neurotrophic toward cultured rat pheochromocytoma PC12 cells. Biosci Biotechnol Biochem 2006; 70(4):897-906.
- Gołąb J, Jakóbskiak M, Lasek W. Immunologia. Wyd Nauk PWN, Warszawa 2004.
- Kalkurni A, Fanslow W, Higley H i wsp. Expression of immune cell surface markers *in vivo* and immune competence in mice by dietary nucleotides. Transplant Proc 1989; 21:121-4.
- Kalkurni AD, Rudolph B, Van Buren CT. The role of dietary sources of nucleotides in immune function: a review. J Nutr 1994; 124:142S.
- Carrer JD. Dietary nucleotides: cellular immune, intestinal and hepatic system effect. J Nutr 1994; 124:144-8S.
- Hawkes JS, Gibson RA, Roberton D i wsp. Effect of dietary nucleotide supplementation on growth and immune function in term infants: a randomized controlled trial. Eur J Clin Nutr 2006; 60:254-64.
- Jyonuchi H. Nucleotide actions on humoral immune responses. J Nutr 1994; 124:138-43S.
- Navarro J, Maldonad J, Narbona E i wsp. Influence of dietary nucleotides on plasma immunoglobulin levels and lymphocyte subsets of preterm infants. BioFactors 1999; 10:67-76.
- Uany R, Quan R, Gil A. Role of nucleotides in intestinal development and repair: implications for infant nutrition. J Nutr 1994; 124:143-4S.
- Tsujinaka T, Kishibuchi M, Iijima S i wsp. Nucleotides and intestine. J Parenter Enter Nutr 1999; 23:S74-7.
- Dancey CP, Attree EA, Brown KF. Nucleotide supplementation: a randomised double-blind placebo controlled trial of IntestAidLB in people with irritable bowel syndrome (ISRCTN67764449). Nutr J 2006; 5:16-24.
- Bruhser O, Espinoza J, Araya M i wsp. Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrhoeal disease in infants. Acta Paediatr 1994; 83:188-91.
- Tanaka R, Mutai M. Improved medium for selective isolation and enumeration of *Bifidobacterium*. Appl Environ Microbiol 1980; 40:866-9.
- Gil A, Corral E, Martinez A i wsp. Effects of the addition of nucleotides to an adapter milk formula on the microbial pattern of feces in at term newborn infants. Clin Nutr Gastroenterol 1986; 1:127-32.
- Yu VYH. The role of dietary nucleotides in neonatal and infant nutrition. Singapore Med J 1998; 39(4):145-50.
- Singhal A, Macfarlane GT, Macfarlane S i wsp. Dietary nucleotides and fecal microbiota in formula-fed infants: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2008; 87(6):1785-92.
- Novak DA, Carrer JD, Barness LA. Dietary nucleotides affect hepatic growth and composition in the weanling mouse. J Parenter Enter Nutr 1994; 18:62-6.
- Ohyanagi H, Nishimatsu S, Kanbara Y i wsp. Effects of nucleosides and a nucleotide on DNA and RNA syntheses by the salvage and de novo pathway in primary monolayer cultures of hepatocytes and hepatoma cells. J Parenter Enter Nutr 1989; 13:51-8.
- Yamaguchi N, Kodama M, Veda K. Diadenosine tetraphosphate as a signal molecule linked with the functional state of rat liver. Gastroenterol 1985; 89:723-31.
- Ogoshi S, Iwasa M, Kitagawa S i wsp. Effects of total parenteral nutrition with nucleosides and nucleotide mixture on D-galactosamine-induced liver injury in rats. J Parenter Enter Nutr 1988; 12:53-7.
- Torres-Lopez MI, Fernandez I, Fontana I i wsp. Influence of dietary nucleotides on liver structural recovery and hepatocyte binuclearity in cirrhosis induced by thioacetamide. Gut 1996; 38(2):260-4.
- Sánchez-Pozo A, Morillas J, Moltó R i wsp. Dietary nucleotides influence lipoprotein metabolism in newborn infants. Pediatr Res 1994; 35(1):112-6.
- Morillas J, Moltó L, Robles R i wsp. Lipoprotein changes in small-for-gestational-age infants fed nucleotide-supplemented milk formula. Acta Paediatr 1994; 83:481-5.
- Sánchez-Pozo A, Pita ML, Martinez A i wsp. Effect of dietary nucleotides upon lipoprotein pattern of newborn infants. Nutr Res 1985; 6:53-7.
- Wang L, Liu J, Lu H i wsp. Effects on nucleotides supplementation of infant formulas on plasma and erythrocyte fatty acid composition: A meta-analysis. PLoS ONE 2015; 10(6):e0127758.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA i wsp. Biochemia Harpera. Wyd Lek PZWL, Warszawa 1998.

35. Yamamoto S, Wang M-F, Adjei AA i wsp. Role of nucleosides and nucleotides in the immune system, gut reparation after injury, and brain function. *Nutr* 1997; 13(4):372-4.
36. Sato N, Murahami Y, Nahano T i wsp. Effects of dietary nucleotides on lipid metabolism and learning ability in rats. *Biosci Biotech Biochem* 1995; 59:1267-71.
37. Hattori N, Nomato H, Fukumitsu H i wsp. AMP N₁-oxide, a unique compound of royal jelly, induces neurite outgrowth from PC12 cells via signaling by protein kinase A independent of that by mitogen-activated protein kinase. *CAM* 2010; 7(1):63-8.
38. Hattori N, Nomato H, Fukumitsu H i wsp. AMP N₁-oxide potentiates astrogenesis by cultured neural stem/progenitor cells through STAT3 activation. *Biomed Res* 2007; 28(6):295-9.
39. Sterczala AJ, DuPont WH, Comstock BA i wsp. Physiological effects of nucleotide supplementation on resistance exercise stress in men and women. *J Strength Condition Res* 2016; 30(2):569-78.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 22.07.2019

zaakceptowano/accepted: 06.09.2019

Adres/address:

*prof. dr hab. n. farm. Bogdan Kędzia
Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich
ul. Wojska Polskiego 71B, 60-630 Poznań
tel.: +48 (61) 845-58-67
e-mail: bogdan.kedzia@iwnirz.pl