

Arh. hig. rada, 21 (1970) 307.

UTJECAJ PRAŠINE KOJA SE UDIŠE PRI OBRADI ŽELJEZA NA INTERSTICIJALNU MUSKULATURU IZOLIRANIH PLUĆA ŽABE

J. MIKŠIĆ, T. JORDANOV, S. HUKOVIĆ

Institut za farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta u Sarajevu

(Primljeno 13. X 1969)

Na model-sistemu izoliranih pluća ispitivan je toksični utjecaj prašine koja se stvara pri obradi željeza. Osim ispitivanja suspenzije ukupne prašine, ispitivano je osam kemijski čistih, topljivih komponenata prašine aplicirane na alveolarnu i pleuralnu stranu. Pluća su ravnomjerno koksijalno stimulirana a bio je ispitivan uzajamni utjecaj stimulacije i efekti supstancija.

Prašina i posebno topljivi ioni metala, koji u obliku oksida dolaze kao njene glavne komponente, aplicirani na pleuralnu stranu dovode do spazma glatke muskulature izoliranih pluća i povećanja izazvanih kontrakcija. Ukoliko se spomenute supstance apliciraju na alveolarnu stranu, kako pri obavljanju posla obično dolazi u kontakt sa sluznicom, prašina iz krečane izaziva jak spazam a prašina iz koksare relaksaciju pluća. Od osam ispitivanih komponenata željezo i nikal redovito dovode do spazma a magnezij i mangan do relaksacije kada dođu u kontakt s alveolama pluća. Pri prosuđivanju djelovanja raznih prašina treba voditi računa ne samo o njihovom djelovanju kao faktoru pneumokonioza nego i o njihovom akutnom farmakološkom efektu.

Utjecaj prašine koja nastaje pri obradi željeza u Željezari Zenica ispitivan je na izoliranim plućima. Aplicirana je suspenzija prašine *in vitro* na pleuralnu stranu pluća, uzeta iz krečane, koksare i visoke peći za pripremu rude. Ustanovljeno je ranije da prašina dovodi do spazma glatke muskulature parenhima pluća (1).

Mehaničke reakcije pluća žabe rezultat su kontrakcije intersticijalne muskulature (2). Pomenuta reakcija može se izazvati aplikacijom raznih supstancija (3) ili električnom stimulacijom nerva (4), odnosno transmuralnom stimulacijom (5). Izolirana pluća žabe odgovaraju jednoj alveoli pluća sisavaca (2). Kavum pluća podijeljen je niskim pregradama (6).

Izrada ovog rada pomognuta je od Republičkog fonda za naučni rad SRBiH.

Pluća se mogu izvrnuti kao prst na rukavici pa se supstance mogu aplicirati na alveolarnu ili pleuralnu stranu. Taj model-sistem za ispitivanje djelovanja udahnutog materijala na glatku muskulaturu pluća uzet je u cilju da se ispituju efekti iona metala koji se pojavljuju kao najvažnije komponente prašine u pogonu Željezare. Cilj je ovog rada da se prikaže djelovanje prašine *in toto*, njenih najvažnijih 8 komponenta apliciranih na pleuralnu i alveolarnu stranu izoliranih pluća, koja su simultano ravnomjerno električki stimulirana.

METODA

Pluća se uzimaju od žaba (*Rana ridibunda*). Poslije dekapitacije i otvaranja grudnog koša kroz larinks se uvodi platinska žica u kavum pluća i veže. Kad se žele suspendirati pluća da bi se supstanca mogla aplicirati na alveolarnu stranu, pluća se izvrnu kao prst na rukavici. Izvrtnje pluća vrši se pincetom uvučenom u kavum povlačeci vrh pluća prema van.

Pluća se suspendiraju u posudu za izolirane organe, u kojoj je otopina slijedećeg sastava: NaCl 6 g; KCl 0,42 g; NaHCO₃ 0,30 g i CaCl₂ + 6H₂O 0,47 g u 1 litri redestilirane vode. Otopina je konstantne temperature 37° C ± 0,5° C i kroz nju prolaze mjehurići karbogena (95% O₂ + 5% O₂). Vrh pluća povezan je koncem s frontalnom pisaljkom. Opterećenje je 0,5 g, a povećanje na pisaljci 1 : 6. Električni stimulus ostvaruje se puštanjem kvadratičnih submaksimalnih stimulansa preko platinskog štapića u kavum pluća na platinski štapić zamočen u otopinu. Električni parametri su: 15 Hz, duljina 2 m/sek, daju se svake 4 minute kroz 10 sekundi.

Upotrijebljene supstance su: niklov klorid (Ni Cl₂ · H₂O), željezni klorid (FeCl₃ · 6H₂O), aluminijev klorid (AlCl₃ · 6H₂O), kalcijev klorid (CaCl₂ · 6H₂O), magnezijev klorid (MgCl₂ · 6H₂O), manganov klorid (MnCl₂), kromov trioksid (Cr₂O₃) i silicijev oksid (SiO₂).

REZULTATI

a) Utjecaj električne stimulacije

1. Pluća žabe se ravnomjerno kontrahiraju pri konstantnim električnim podražajima. Ako je elektroda uvučena u tkivo pluća a pleuralna strana izložena u posudi za izolirane organe, kontrakcije su ravnomjerne, ali su reakcije na električne stimuluse mnogo podložnije promjenama koje nastaju drmanjem, ispiranjem ili dodavanjem raznih supstanca.

2. Efekt električne transmuralne stimulacije mnogo je manje podložan promjenama ako su pluća izvrnuta, tj. ako je elektroda postavljena na pleuralnu stranu, a sluznica izložena otopini. Visina izazvanih kontrakcija s konstantnim električnim stimulusom mnogo se manje mijenja promjenom eksperimentalnih uvjeta ili dodavanjem raznih supstanca.

b) Utjecaj suspenzija prašine uzete iz raznih pogona:

1. Prašina uzeta iz krečne peći (73,87% CaO i 6,01% SiO₂) koja je injicirana u koncentraciji od 50 µg/ml na alveolarnu stranu dovodi do snažnog spazma plućne muskulature i smanjuje relativnu visinu kontrakcije. Nakon ispiranja efekt stimulacije se vrlo sporo vraća na kontrolne vrijednosti.

2. Prašina uzeta iz nove valjaonice – gdje se vrši obrada kvalitetnog čelika – u kojoj je glavni sastojak željezo (64,77%) aplicirana je na alveolarnu stranu pluća u suspenziji 0,5 mg/ml. Ona dovodi do povećanja spazma i do povećanja relativne i apsolutne visine kontrakcije.

3. Prašina uzeta iz koksare (raspoređivač uglja) izazvala je relaksaciju pluća aplicirana u koncentraciji suspenzije 0,5 mg/ml na alveolarnu stranu pluća.

4. Prašina uzeta iz rude sinter VP, gruba priprema, data je u suspenziji 0,5 mg/ml na alveolarnu stranu. Glavne komponente prašine su: Fe₂O₃ 32,73%, Fe 22,89%, CaO 16,22%, SiO₂ 10,60%, MnO 3,29%, Al₂O₃ 3,17%, Mn 2,55%, MgO 2,20%. Ona izaziva slabo povećanje tonusa i izazvanih kontrakcija.

5. Prašina uzeta iz rude sinter I je po kvalitativnom sastavu slična sastavu prašine navedene pod br. 4. Aplicirana u istoj koncentraciji na alveolarnu stranu izaziva također lagani spazam i povećanje izazvanih kontrakcija.

6. Prašina uzeta iz čeličane II (rad livne jame prve nagibne peći) ima slijedeće glavne komponente: SiO₂ 24,04%, Fe₂O₃ 21,81%, Al₂O₃ 20,20%, Fe 15,25%, MgO 9,71%, CaO 6,08%, MnO 1,70%, Mn 1,23% i Cr₂O₃ 1,17%. Aplicirana na alveolarnu stranu u suspenziji 0,5 mg/ml izaziva povećani spazam plućne muskulature i povećanje izazvanih kontrakcija.

c) Utjecaj topljivih iona metala koji se pojavljuju kao najvažnije komponente prašine raznih pogona Željezare

1. Željezni klorid (0,1 mg/ml) apliciran na pleuralnu ili alveolarnu stranu izaziva povećanje spazma intersticijalne muskulature i smanjenje relativne visine kontrakcije. Apliciran na alveolarnu stranu (sl. 1) mora se dati u 10 puta većoj koncentraciji da bi se dobio isti efekt kao kada je dat na pleuralnu stranu.

2. Niklov klorid (0,1 mg/ml), slično željezu, apliciran na pleuralnu i alveolarnu stranu izaziva povećanje spazma, a smanjuje relativnu visinu kontrakcije. Da se dobije isti intenzitet djelovanja, treba ga aplicirati u 5–10 puta većoj koncentraciji na alveolarnu stranu nego na pleuralnu.

Tablica 1

Reakcija intersticijalne muskulature izoliranih pluća žabe na pleuralnu i alveolarnu aplikaciju topljivih iona metala koji u obliku oksida dolaze kao komponente prašine iz zeničke željezare

	Broj eksperimenata	Pleuralna aplikacija		Broj eksperimenata	Alveolarna aplikacija	
		kontrakcija	relaksacija		kontrakcija	relaksacija
$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	9	9	0	8	7	0
$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	9	8	0	4	0	2
MnCl_2	8	6	1	13	1	11
AlCl_3	3	3	0	3	2	1
NiCl_2	3	3	0	3	3	0
Cr_2O_3	3	3	0	4	2	2
SiO_2	3	3	0	5	3	2
Ukupno	38	35	1	40	18	18

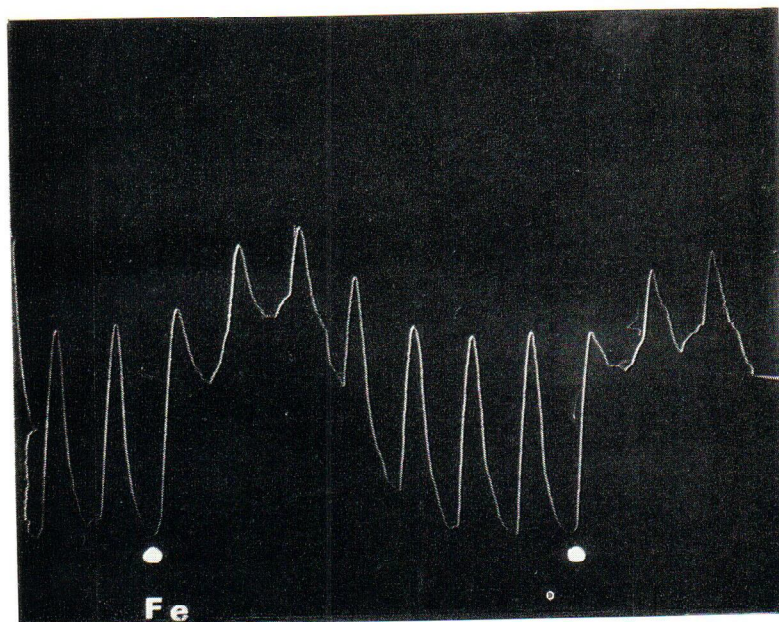
3. Sve ostale supstance – magnezijev, manganov i aluminijev klorid te kromov trioksid i silicijev oksid – aplicirane na pleuralnu stranu (50-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) izazvale su spazam alveolarne intersticijalne muskulature pluća i smanjenje relativne visine kontrakcije (tablica 1, slika 2 a).

4. Magnezijev i manganov klorid dati na alveolarnu stranu izazvali su relaksaciju parenhimatozne muskulature pluća i povećanje efekta električne stimulacije (sl. 2 b).

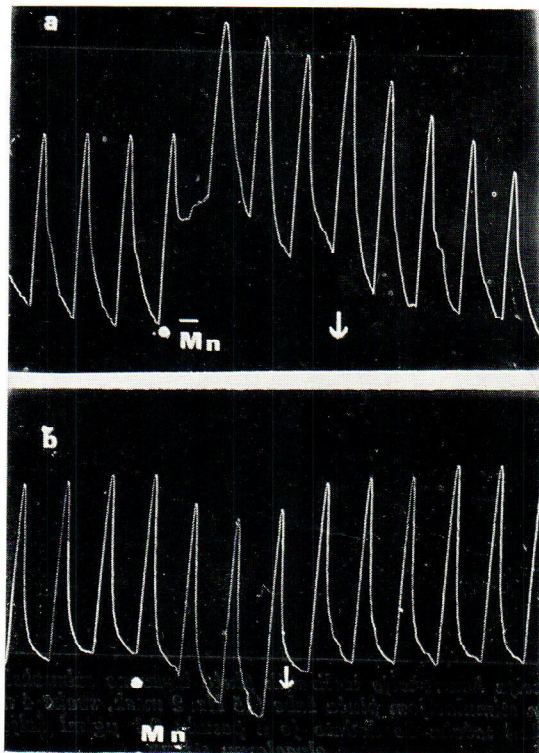
5. Kromov i silicijev oksid dati na alveolarnu stranu nisu dovodili do konstantne reakcije. U nekim slučajevima su dovodili do relaksacije, a u drugim do spazma.

DISKUSIJA

Suspenzije prašine date na alveolarnu stranu pluća izazivaju u svim slučajevima, osim u jednom, povećanje spazma muskulature pluća. Izuzetak je prašina uzeta iz koksare, koja je dovela do relaksacije intersti-



Sl. 1. Registracija kontrakcije izoliranih pluća izazvane submaksimalnom električnom transmurálnom stimulacijom pluća žabe (15 Hz, 2 msec, svake 4 minute u trajanju od 10 sek.). Kod točaka Fe dodato je u posudu 0,1 μ g/ml željeznog klorida na alveolarnu stranu



Sl. 2. Registracija kontrakcije izoliranih pluća žabe izazvane submaksimalnom električnom transmuralnom stimulacijom pluća (15 Hz, 2 msec., svake 4 min. u trajanju od 10 sek.). Kod točke je injicirana, a kod strelice isprana supstanca a) MnCl_2 50 $\mu\text{g/ml}$ na pleuralnoj strani, b) MnCl_2 250 $\mu\text{g/ml}$ na alveolarnoj strani

cijalne muskulature uz istovremeno povećanje izazvanih kontrakcija. Ovaj nalaz na model-sistemu ukazuje da ispitivana prašina može izazvati spastičke reakcije pluća i sljedstveno tome, spastičku respiraciju.

Ioni metala koji predstavljaju najvažnije komponente prašine uzete iz pogona 1) krečne peći, 2) nove valjaonice, 3) koksare, 4) rude (sinter) u rube pripreme, 5) rude sinter I i 6) čeličane II izazivaju promjene tonusa i izazvanih kontrakcija intersticijalne alveolarne muskulature pluća. Spojevi željeza, nikla, aluminijska, kroma, silicija, mangana i kalcija, aplicirani u obliku otopine ili suspenzije na pleuralnu stranu pluća, dovode do spazma glatke muskulature i smanjuju relativne visine izazvanih kontrakcija (1, 5). Ovakav efekt na model-sistemu izoliranih pluća ukazuje na to da spomenuta komponenta može dovesti do spazma glatke muskulature bronhiola i alveola *in situ* i sljedstveno tome, do otežanog spastičkog disanja. Rijetka je, međutim, mogućnost da spomenute supstance dođu u kontakt s receptorima na pleuralnoj strani. Mnogo je veća izloženost sluznice pluća i bronhiola prašini za vrijeme rada u prašini. Model-sistem za toksikološka ispitivanja djelovanja supstancu na alveolarnu stranu su izvrnuta pluća (kao prst na rukavici) i izlaganje sluzničke strane otopini, u koju se injiciraju ispitivane supstance (7). Željezo i nikal uvijek, a aluminijski klorid ponekad, dovode do spazma muskulature pluća. Spazam, također uzrokuje oksid kroma i silicija u skoro 50% slučajeva. Sve ovo ukazuje na to da prašina spojeva metala može uzrokovati spastičke promjene pluća *in situ* i dovesti do otežane respiracije ukoliko se udahne u dovoljnoj količini i dođe na sluznicu bronhiola i alveola. Proizlazi da prašine metala i njihovih spojeva, osim što djeluju kao strana tijela i, eventualno, kao uzročnici pneumokonioze, mogu izazvati akutna farmakološka djelovanja, najčešće spazam.

Prema nekima, željezo izaziva samo benignu pneumokoniozu i nema djelovanja na respiraciju (8). Postoje podaci da mješana prašina može smanjiti akutna farmakološka djelovanja pojedinih komponenata, isto kao što mješana prašina može smanjiti razvoj fibroze. Najefikasnija je aluminijska prašina koja usporava silikozu (9, 1, 10). Primjena aluminijske prašine kao lijeka za silikozu nije, međutim, dala dobre rezultate (11).

Utjecaj prašina i iona metala, koji su (u obliku oksida) komponente tih prašina, razlikuje se ne samo po intenzitetu djelovanja nakon aplikacije na pleuralnu ili alveolarnu stranu. Aplicirane na pleuralnu stranu (sl. 1) sve su prašine i ioni metala koji dolaze kao njihove komponente dovele do spazma; obratno, aplicirane na alveolarnu stranu razlikovale su se s obzirom na pravac djelovanja. Željezo i nikal uvijek su doveli do spazma, a mangan i magnezij do relaksacije pluća.

ZAKLJUČAK

Prašine uzete iz pogona Željezare u Zenici: 1) krečne peći, 2) nove valjaonice, 3) koksare, 4) ruda VP - gruba priprema, 5) ruda sinter I i 6) čeličane II aplicirane su *in toto* na alveolarnu i pleuralnu stranu

izoliranih pluća. Ioni metala koji su komponente pojedinih prašina također su aplicirani na pleuralnu i alveolarnu stranu izoliranih pluća. Pluća su transmuralno električki stimulirana u konstantnim intervalima i jačini.

Prašina *in toto* data na pleuralnu stranu izaziva spazam pluća. Prašine aplicirane na alveolarnu stranu djeluju lagano spastički, osim prašine iz krečane koja izaziva jak spazam i prašine iz koksare koja izaziva relaksaciju. Svi ispitivani ioni metala koji su komponente prašine aplicirani na pleuralnu stranu dovode do spazma pluća. Od osam ispitivanih komponenta apliciranih na alveolarnu stranu, samo su željezo i nikal redovito dovodili do spazma, a magnezij i mangan do relaksacije. Prašina *in toto* ina manji akutni spastički utjecaj nego ioni metala koji čine njene glavne komponente.

Literatura

1. Huković, S., Mikšić, J.: Med. vjesn., 3 (1967) 55.
2. Dijkstra, C., Noyons, A. K. M.: Arch. int. Physiol., 49 (1939) 257.
3. Brecht, K., Jeschke, D.: Pflügers Arch., 274 (1962) 385.
4. Huković, S., Igić, R., Brkić, S.: Iug. Physiol. Pharmacol. Acta, 1 (1965) 119.
5. Huković, S., Jordanov, T.: Iug. Physiol. Pharmacol. Acta, 3 (1967) 299.
6. Gaupp, J.: Ecker's und Wiedersheim's Anatomie des Frosches, Braunschweig, Vieweg, 1904.
7. Huković, S., Stern, P.: Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmak. exp. Path., 259 (1967/68) 210.
8. Pendergrass, E. P., Leopold, S.: J. A. M. A., 127 (1945) 701.
9. Denny, J. J., Robson, W. D., Irwin, D. A.: Canad. M. A. J., 37 (1937) 1.
10. Denny, J. J., Robson, W. D., Irwin, D. A.: Canad. M. A. J., 40 (1939) 213.
11. Brown, E., Winkle, W. U.: J. A. M. A., 140 (1949) 1024.

Zusammenfassung

EINFLUSS DES EINGEATMETEN STAUBES, BEI VERARBEITUNG DES EISENS, AUF DIE INTERSTIZIALMUSKULATUR DER ISOLIERTEN FROSLUNGE

Die toxische Wirkung des Staubes, der sich während der Eisenverarbeitung bildet, wurde an isolierter Lunge die als Modell-System diente untersucht. Neben der Untersuchung der gesamten Staubsuspension, wurden auch einige (8) an die alveolare und pleurale Seite applizierte chemisch-reine Staubkomponenten untersucht. Die Lunge wurde gleichmässig koaxial stimuliert und der Einfluss der Stimulation und der Substanzeffekte geprüft.

Der Staub und besonders seine Hauptkomponenten die, an pleuraler Seite appliziert wurden, führten einerseits zum Spasmus der glatten Muskulatur der isolierten Lunge und andererseits zur Vergrößerung der herbeigeführten Kontraktionen. Wenn die genannten Substanzen an die alveolare Seite appliziert wurden, rufte der Staub der Kalkgrube (Krečana) einen starken Spasmus hervor, weil der Staub aus der »Kokerei« (Koksara) eine Relaxation der Lunge herbei führte. Von acht geprüften Kom-

ponenten Eisen und Nickel führen, in der Regel, zum Spasmus, und Magnesium und Mangan zur Relaxation wenn sie mit den Lungenalveolen in Kontakt kommen. Bei der Beurteilung der Wirkung verschiedener Staube muss man nicht nur von ihrer Wirkung als Faktor der Pneumokoniose Rechnung führen, sondern auch von ihren akuten pharmakologischen Effekt.

*Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Medizinische Fakultät, Sarajevo*

*Eingegangen am
13. Oktober 1969.*



Sredstvo
ZA SUZBIJANJE
HIPERLIPEMIJE

gastromucin[®]
kapsule

- terapija esencijalne i sekundarne hiperlipemije kod: Kardiovaskularnih oboljenja, dijabetesa, hipotireoze
- profilaksa infarkta miokarda i aterosklerotskih promjena na krvnim žilama
- dobro se podnosi, netoksičan je i bez kontraindikacija.

Oprema: 60 kapsula

P L I V A