

EKSPERIMENTALNO IZAZIVANJE  
BRONHOSPAZMA OTROVOM PAUKA  
*LATRODECTUS TREDECIMGUTTATUS*  
KOD ZAMORČADI.  
MODEL EKSPERIMENTALNE ASTME

V. DUČIĆ

*Klinika za dječje bolesti, Sarajevo*

*(Primitljeno 28. V 1976.)*

Opisan je eksperimentalni bronhospazam kod zamorčadi izazvan inhalacijom otrova pauka *Latrodectus tredecimguttatus*. Bez obzira na uzrast, zamorčad je izvanredno osjetljiva na otrov *Latrodectusa*. Bronhospastični ataci su dobijeni kod svih životinja u eksperimentu. Oni nastaju 15 minuta od početka inhaliranja i traju pet do sedam sati. Do ovih ataka dolazi zbog povećanog izlučivanja acetilholina na završecima holinergičnih nerava bronha i njegovog djelovanja na bronhomotorni tonus i glandularnu sekreciju. S obzirom na to da su zamorčad vanredno osjetljiva na otrov *Latrodectusa* i da su izazvani ataci i intenzivni, dugotrajni i reverzibilni, dobijen je pogodan model eksperimentalne astme, odnosno bronhospazma.

Otrov pauka *Latrodectus tredecimguttatus* djeluje na završecima holinergičnih nerava izazivajući pojačano ispražnjavanje vezikula acetilholina (1, 3). Bronhospastično djelovanje otrova opisano je i *in vivo* i *in vitro* (4, 5). Macerati kefalotoraksa djeluju šest do sedam puta jače bronhospastično od izdvojene otrovne žlijezde (6).

I kod bronhospazma uzrokovanog reakcijom antigen-antitijela, postganglionarne parasimpatičke eferentne niti su od nesumnjivo velikog značaja (7).

Budući da je lučenje acetilholina na završecima holinergičnih nerava pod utjecajem otrova *Latrodectus tredecimguttatus* toliko intenzivno i dugotrajno da čak potiskuje i djelovanje botulinus toksina (8), smatrali smo zanimljivim proučiti reakciju bronhalnog stabla na inhalaciju tog otrova.

Namjera nam je bila da ispitamo:

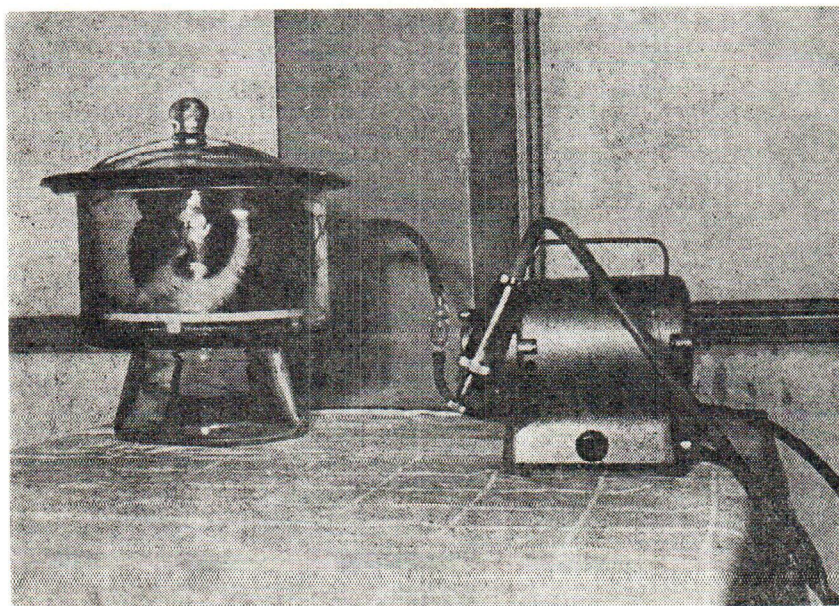
- osjetljivost zamorčadi na inhalaciju otrova *Latrodectus tredecimguttatus*
- kliničku sliku zamorčadi u vrijeme napada,
- intenzitet i trajanje bronhospastičnih ataka,
- mogućnost izazivanja recidivnih ataka kod istih životinja u dužem vremenskom periodu.

Krajnji cilj ovoga rada je da se utvrdi da li bronhospastični ataci izazvani otrovom *Latrodectus tredecimguttatus* mogu poslužiti kao pogodan eksperimentalni model, posebno zbog toga što do danas nije opisan model eksperimentalnog bronhospazma koji bi bio pogodan za istraživanja.

Bronhospazam izazvan histaminom, serotoninom i acetilholinom traje dok životinje udišu te bronhokonstriktore, a kod parenteralnog davanja njegovo trajanje je također kratko i neregularno. Bronhospastični ataci izazvani inhalacijom antigena su neujednačeni i variraju u intenzitetu i trajanju.

#### MATERIJAL I METODE

Eksperimenti su izvođeni na 50 zamorčića oba pola. Za vrijeme eksperimenata nije uginula ni jedna životinja.



Sl. 1. Sistem za inhaliranje



Otopina za inhaliranje pripremljena je miješanjem macerata kefalotoraksa s fiziološkim rastvorom. Prve tri nedjelje otopina je sadržavala deset macerata kefalotoraksa sa 4 ml fiziološkog rastvora. Ovim odnosom je bilo kasnije teže izazvati napad, te je mijenjan sastav otopine i prešlo se na odnos 20 kefalotoraksa sa 6 ml fiziološkog rastvora. Otrov *Latrodectus tredecimguttatus* inhaliran je u staklenom zvonu modificiranom za te potrebe. Kao inhalator služio je aparat kojim se inhalira lijek Dyspnee-inhal (Laboratoires du Dyspne-inhal, Fourton, Paris) a koji je prikazan na slici 1.

Tečnost je u inhalatoru raspršivana električnim aparatom (Madap, Bad Homburg V. d. H. Germany).

Za rad se koriste tri grupe životinja: I grupa, zamorčići stari šest do deset dana, teški oko 100 grama, II grupa, zamorčići stari preko tri mjeseca i teški od 400 do 600 grama, III grupa kontrolna, u kojoj je umjesto otopine kefalotoraksa inhaliran fiziološki rastvor. Bronhospastični ataci su izazivani tri puta nedjeljno.

#### REZULTATI

Kod svih životinja koje su bile podvrgnute inhaliranju otrova *Latrodectusa* dobijeni su bronhospastični ataci. Prvo se primjećuje uznemirenost, a zatim se javlja izrazita ekspiratorna dispneja uz karakteristično pucketanje, koje se čuje i na udaljenosti do dva metra. Životinja je nakostriješena, podiže njušku uvis. Dispneja se održava nepromijenjeno oko četiri sata, a zatim postepeno slabi. Pucketanje nestaje nakon tri do četiri sata.

U prve tri nedjelje bronhospastične krize kod životinja nastaju za oko 15 minuta od početka inhaliranja i traju pet do sedam sati. Od treće do šeste nedjelje bronhospastični napadi su dobijani povećanjem koncentracije otrova *Latrodectus tredecimguttatus* uz produžavanje inhaliranja na 20 do 30 minuta i također su trajali pet do sedam sati. Nakon šeste nedjelje ni povećanjem koncentracije ni produžavanjem inhaliranja ne

Tablica 1.

*Utjecaj inhalacije otrova Latrodectus tredecimguttatus na nastajanje bronhospazma kod zamorčadi*

Grupe zamorčadi	n	Uzrast	Težina	Rezultat
Eksperimentalne	I	15 6—10 dana	100—120 g	Kod svih životinja izraziti bronhospazam
	II	15 Preko 3 mj.	400—600 g	Kod svih životinja izraziti bronhospazam
Kontrolne	I	10 6—10 dana	100—120 g	Nema bronhospazma
	II	10 Preko 3 mj.	400—600 g	Nema bronhospazma

uspijeva se dobiti bronhospazam. Poslije pauze od tri do četiri nedjele ponovo se pomoću inhalacije otrova *Latrodectus tredecimguttatus* (20 kefalotoraksa sa 6 ml fiziološkog rastvora uz inhaliranje od 20 do 30 minuta) dobijaju hronospastični ataci. Van napada nema razlike u ponašanju eksperimentalnih životinja u odnosu na životinje iz kontrolne grupe, s razlikom što životinje u eksperimentu imaju slabiji apetit u toku dana u kojem je izazivan bronhospazam. Nema promjena na koži i sluznicama.

#### DISKUSIJA

Kod svih životinja, bez obzira na uzrast, inhalacijom otrova *Latrodectus tredecimguttatus* su dobijeni bronhospastični ataci. Oni su prilično ujednačeni u intenzitetu i traju dugo. Do bronhospazma dolazi uslijed pojačanog izlučivanja acetilholina na završecima holinergičnih nerava bronha i njegovog djelovanja na bronhomotorni tonus. Otrov djeluje i na glandularnu sekreciju u bronhijalnom stablu. Teoretski postoji mogućnost da se otrov resorbuje i izaziva pojačano izlučivanje acetilholina na završecima motornih nerava, koji zatim dospijeva u cirkulaciju i djeluju na bronhe. U jednom ranijem radu (6) dobili smo opće znake trovanja kod zamorčadi kada su od početka inhalirana otopinama, u odnosu 20 kefalotoraksa sa 6 ml fiziološkog rastvora. Ovo ukazuje da se otrov vjerojatno resorbuje preko sluznice bronha i djeluje ne samo na bronhalne već i druge holinergične završetke. U našim ogledima nismo imali opće znake trovanja, pošto se otpočelo sa inhalacijom otopina, u kojima je koncentracija otrova bila relativno slaba. Iz izloženog se može zaključiti da otrov *Latrodectus tredecimguttatus* dovodi do brzog stvaranja antitoksina.

Zahvaljujući našem modelu, kod životinja se mogu u intervalima izazvati bronhospastični ataci. Vjerujemo da karakteristično pucketanje, koje smo ranije spomenuli, odgovara »fićukanju«. Koliko je jako djelovanje otrova, govori podatak da i pored stvaranja antitoksina velike doze inhaliranog otrova ipak dovode do izrazitog bronhospazma. Da je došlo do stvaranja antitoksina, zaključujemo na osnovu činjenice da letalne doze otrova date intraperitonealno, ne djeluju na životinje koje su u eksperimentu i primaju inhalacije otrova *Latrodectus tredecimguttatus*, dok kontrolne životinje ugibaju (9).

Smatramo da eksperimentalni bronhospazam kod životinja izazvan inhaliranjem otrova *Latrodectus tredecimguttatus*, uslijed svojih osobina, ima ne samo kliničke sličnosti sa astmatičnim atacima kod čovjeka nego je i etiopatogeneza bliška. I u jednom i u drugom slučaju transmitorne supstancije su formirane u stanicama organizma i djeluju na istom nivou. Ovo je to zanimljivije što se radi o acetilholinu, koji u plućnom tkivu remeti ravnotežu između adrenergičnih i holinergičnih receptora, koja je po nekim modernim konceptima upravo i karakteristična za astmatične bronhalne reakcije (10). Ovi bronhospastični napadi traju dugo i



mogu poslužiti, prema našem mišljenju, kao model za eksperimentalna istraživanja. Značajno je da do astmatičnih ataka dolazi pod približno sličnim uslovima kao što se to dešava i kod alergičnih bronhalnih reakcija. Ovo otvara nove mogućnosti ispitivanja mehanizma reakcije bronha na razne farmakodinamske supstancije i utjecaja recidivnih bronhospastičnih kriza na tkivne strukture pluća, kao i drugih istraživanja.

#### Literatura

1. Longenecker, H. E., Hurlbut, W. P., Mauro, A., Clark, A.: *Nature* 225 (1970) 701.
2. Bettini, S.: *Ann. Ist. Super. Sanità*, 7 (1971) 1.
3. Valjevac, K., Dučić, V., Stern, P.: *Acta Med. Iug.* 26 (1972) 85.
4. Maretić, Z.: *Pro Medico*, 3 (1967) 93.
5. Clark, A. W., Hurlbut, W. P., Mauro, A.: *J. Cell Biol.* 52 (1972) 1.
6. Dučić, V.: *Med. arh.*, 28 (1974) 185.
7. Waren, M. G.: *Chest*, 63 (1973) 4.
8. Stern, P., Valjevac, K.: *Arch. Toxikol.*, 28 (1972) 302.
9. Dučić, V.: *Med. arh.* 28 (1974) 405.
10. Levison, H., Williams, C. C., Bryan, A. C., Reilly, B. J., Orange, R. P.: *Pediat. Clin. North Am.*, 21 (1974) 951.

#### Summary

#### EXPERIMENTAL PROVOCATION OF BRONCHOSPASM IN GUINEA-PIGS BY VENOM OF SPIDER *LATRODECTUS TREDECIMGUTTATUS*. MODEL OF EXPERIMENTAL ASTHMA

The experimental bronchospasm in guinea-pigs produced by inhalation of the venom of spider *Latrodectus tredecimguttatus* is described. Bronchospastic attacks appeared 15 minutes after the beginning of inhalation and lasted for five to seven hours. They were observed in all experimental animals on trial. They seem to be due to an increase in acetylcholine secretion at the bronchial cholinergic nerve endings and to the effect of acetylcholine on bronchomotor tonus and glandular secretion. Considering a high sensitivity of guinea pigs to this venom, and the intensity, duration and reversibility of the induced attacks, we can conclude that a favourable model of experimental asthma and bronchospasm has been obtained.

*Pediatric Clinic, Sarajevo*

*Received for publication  
May 28, 1976.*