

UTICAJ TRINITROTOLUOLA (TNT)
I NITROBENZENA NA EFEKT STIMULACIJE
HOLINERGIČNIH NERAVA
MOKRAĆNE BEŠIKE

S. HUKOVIĆ, D. STANKOVIĆ i K. BRANKOV

*Institut za farmakologiju i toksikologiju i Institut za patofiziologiju
Medicinskog fakulteta, Sarajevo*

(Priljeno 10. II 1969)

Na izolovanoj mokraćnoj bešici pacova ispitan je efekt trinitrotoluola i nitrobenzena na tonus detrusora i izazvane mikcione kontrakcije. Trinitrotoluol u koncentracijama 8–16 $\mu\text{M}/\text{ml}$ izaziva povišenje tonusa detrusora, dok visina mikcionih kontrakcija ostaje skoro nepromijenjena ili nešto smanjena.

Nitrobenzen izaziva smanjenje tonusa detrusora. Mehanizam i mjesto djelovanja nitroaromatskih jedinjenja različiti su, pri čemu jedna te ista supstanca može da ima više mehanizama djelovanja.

Nitroaromatski spojevi ovisno o dozi i duljini djelovanja mogu imati mijelotoksične, hepatotoksične i nefrotoksične efekte. Osim ovih efekata oni akutno djeluju kao jaki depresori CNS, a također izazivaju methe-moglobinemiju. Na izolovanom ileumu nitroaromatski spojevi kao nitro-penteni i nitrobenzeni djeluju antispazmodično jače od nitroalkana s odgovarajućim brojem C atoma (1). Djelovanje nitrougljovodonika na izolovane organe je dvostruko. Izazivaju kontrakciju i relaksaciju ovisno o dozi i duljini djelovanja.

Nitroalkalni, alifatski nitro spojevi, koji imaju jaku polarnu grupu i visoki dipolni moment, izazivaju kontrakciju ileuma uslovljenu stimulacijom ganglija i direktnim oslobađanjem transmitora s nervnih okrajaka (2). Oni međutim djeluju antagonistički prema egzogeno dodanom acetilholinu (ACh) (1). Dvostruko djelovanje nitrougljovodonika je prema tome uvjetovano oslobađanjem ACh u ganglijama i postganglijskom vlaknu i antagonističkim djelovanjem prema ACh, tj. prema njegovom vezivanju na receptore. Ono se farmakodinamski očituje kao kontrakcija kojoj slijedi relaksacija.

Efekte i mehanizme pomenutih supstanci veoma je pogodno ispitivati na jednostavnim model-sistemima izolovanih organa uzetim skupa s pri-

padajućim holinergičnim i adrinergičnim nervima. Izolovana mokraćna bešika pacova i miša kao model-sistem može poslužiti za ispitivanje farmakodinamskih svojstava nitrougljovodonika na mikcionu kontrakciju (3, 4). Pomenuti model može poslužiti za ispitivanje mehanizma djelovanja navedenih supstanci. U ovom radu ispitivani su efekti nitroaromatskih spojeva na reakciju mokraćne bešike pacova koja je izazvana stimulacijom postganglijskih nerava. Konstantnom stimulacijom nerava izazvane su ravnomjerne mikcione kontrakcije, a u posudu za izolovane organe dodavani su nitro spojevi raznih koncentracija.

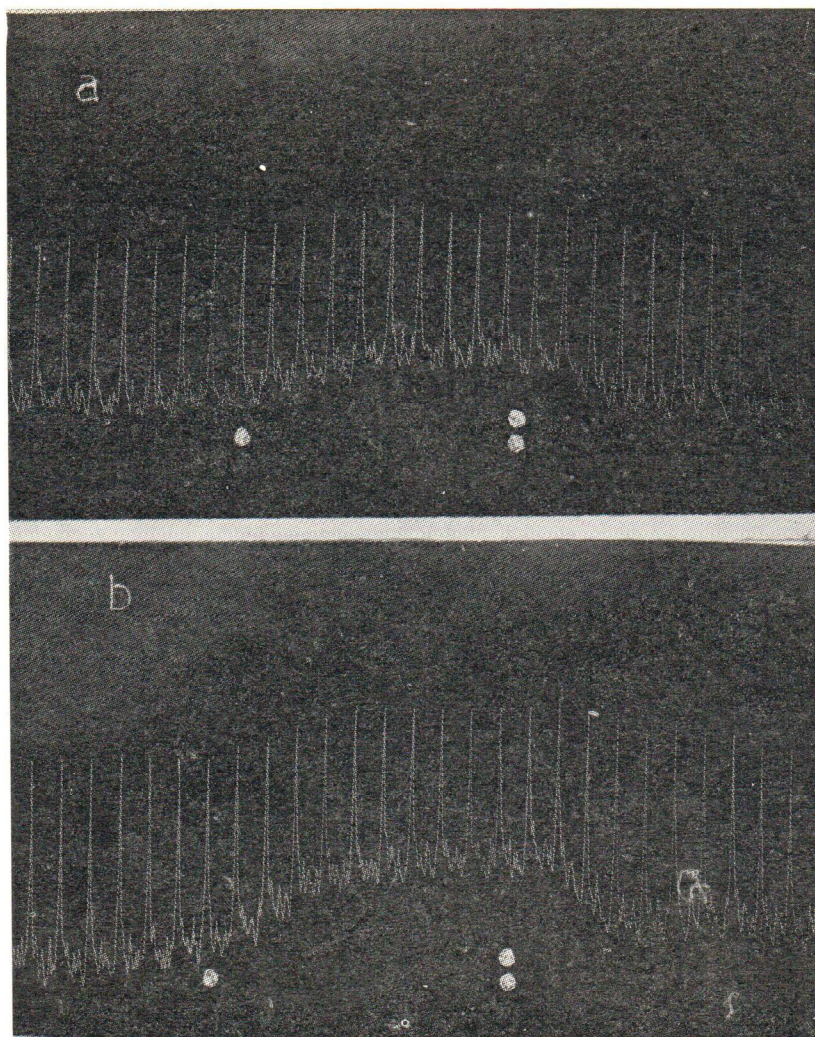
METODA

Pacovi oba spola bili su teški u prosjeku 200 g. Ubijeni su udarcem u glavu. Poslije dekapitacije pacov se fiksira na leđa. Razreže se po srednjoj liniji abdomena i nađe mokraćna bešika. Provuče se konac kroz fundus. Ovaj se konac kasnije fiksira za pisaljku. Drugi konac zaveže se oko jednog uretera. Ureter se pomoću konca provlači kroz dipolnu elektrodu koju su opisali *Burn* i *Rand* (5). Mokraćna bešika se zatim izoluje i stavi u posudu za izolovane organe u kojoj se nalazi 20 ml Tyrodeove tečnosti pri temperaturi od $32^{\circ}\text{C} \pm 0,50^{\circ}\text{C}$. Rastvor se miješa s kiseonikom. Pisljka poteže bešiku s 0,5 g opterećenja. Povećanje je 6 puta. Električni stimulusi su submaksimalni kvadratični, daju se svake minute u trajanju od dvije sekunde. Parametri električnog stimulusa: jačina 10 V, frekvencija 30/sek, trajanje 0,5 msec. Prvo se registruje 10 ravnomjernih kontrolnih kontrakcija, injicira se zatim supstanca i ostavi 10 minuta. Posuda se potom ispere tri puta i registruje daljih 10 kontrakcija. Razlikuje se promjena tonusa i promjena visine izazvanih kontrakcija. Relativna visina kontrakcija računa se od polazne bazalne linije za svaku kontrakciju, a apsolutna visina od kontrolne bazalne linije.

REZULTATI

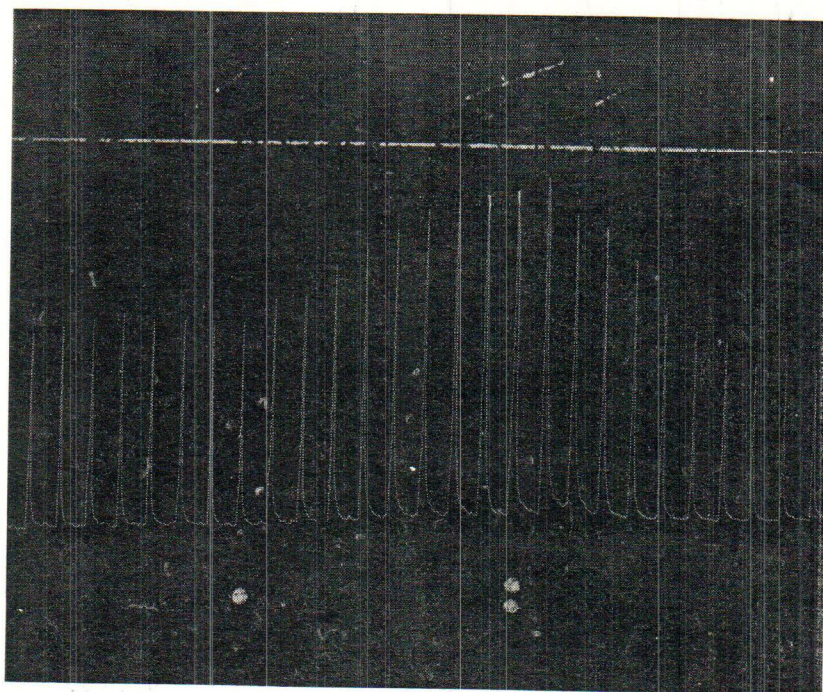
Konstantna stimulacija ogranaka pelvičkog parasimpatičkog nerva izaziva ravnomjerne mikcione kontrakcije mokraćne bešike.

Trinitrotoluol u koncentraciji $8 \mu\text{M}/\text{ml}$ dovodi do povećanja tonusa (sl. 1a). Relativna visina izazvanih kontrakcija je skoro nepromijenjena. U većim koncentracijama $16 \mu\text{M}/\text{ml}$ još jače se povećao tonus detrusora mokraćne bešike (sl. 1b). Nakon ispiranja tonus se vraća na nivo kontrolnih vrijednosti u roku od 3–4 minuta. U nekim slučajevima (4 od ukupno 38 eksperimentata) trinitrotoluol izaziva povećanje visine kontrakcije, a vrlo malo povećanje tonusa (sl. 2). Nakon ispiranja visina kontrakcije se vraća na kontrolni nivo posle 7–8 minuta.

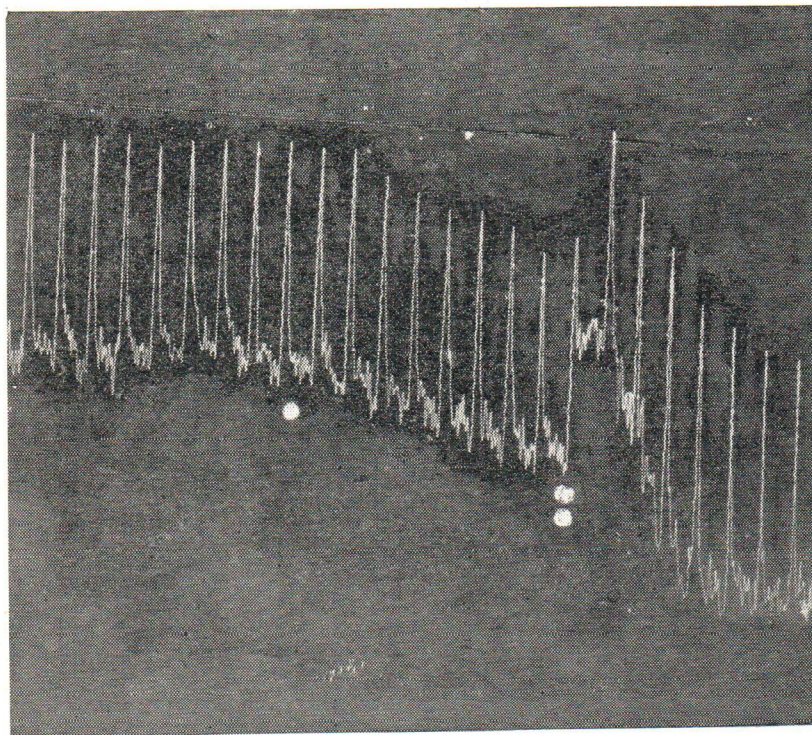


Sl. 1. Mikciona kontrakcija detrusora izolovane mokraćne bešike pacova izazvane submaksimalnom električnom stimulacijom pelvičkog nerva (30 Hz, 0,5 msec, svake 1 min. 2 sek.). a) Kod oznake tačke dodan je TNT u koncentraciji 8 M/ml (1,7 g/ml), kod oznake dvije tačke vršeno je ispiranje. b) Kod tačke je dodan TNT u koncentraciji 16 M/ml (3,4 g/ml), kod oznake dvije tačke vršeno je ispiranje

Za razliku od TNT koji dovodi do povećanja tonusa i kontrakcija, nitrobenzen u koncentraciji od 8 μ M/ml izaziva smanjenje tonusa i smanjenje izazvanih kontrakcija. Nakon ispiranja tonus snažno raste i kasnije pada ispod kontrolnih vrijednosti. Relativna visina kontrakcije je međutim povećana (sl. 3).



Sl. 2. Mikciona kontrakcija izolovane mokraćne bešike pacova izazvana submaksimalnom električnom stimulacijom pelvičnog nerva. Interval među kontrakcijama je 1 min. (10 V, 30/sek frekv., 0,5 msec). Kod tačke je dodan TNT u koncentraciji 32 M/ml. Kod dvije tačke vršeno je ispiranje posude



Sl. 3. Mikciona kontrakcija izolovane mokraćne bešike pacova izazvane električnom stimulacijom pelvičkog nerva. Interval među kontrakcijama je 1 min. (10 U, 30/sek. frekv., 0,5 msec.). Kod tačke je dodan nitrobenzol u koncentraciji 8 M/ml. Kod oznake dvije tačke je ispiranje posude

DISKUSIJA

Za ispitivanje akutnih djelovanja nitrougljovodonika mogu se upotrebljavati osim običnih izolovanih organa, organi izolovani s pripadajućim autonomnim nervima. Upotreba izolovane mokraćne bešike za ispitivanje akutnih toksičnih djelovanja nitrougljovodonika daje nam mogućnost da ustanovimo direktno djelovanje supstanci na glatku muskulaturu, kao i njihovo djelovanje na acetilholinski transmitorski sistem. U ovom radu na izolovanom organu može se pokazati da razni nitroaromatski spojevi imaju različita farmakodinamska djelovanja. TNT izaziva povećanje tonusa, a u nekim slučajevima također povećanje izazvanih kontrakcija, dok nitrobenzol dovodi do jakog smanjenja tonusa.

Bergmann je našao da nitroparafini imaju dvostruko djelovanje i da djeluju na više mjesta (1). Dvostruko djelovanje se očituje u izazivanju kontrakcije, kojoj slijedi releksacija ileuma. Ova karakteristična sekvenca je kvalitativno ista za nitroparafinske serije. Mehanizam djelovanja tumači se povećanjem oslobađanja AcH s nervnih završetaka, uz istovremeno antagonističko djelovanje nitroparafina prema AcH.

Nitrobenzeni u veoma malim koncentracijama smanjuju tonus mokraćne bešike koji se nakon ispiranja naglo podiže. Smanjenje tonusa je vjerojatno posljedica nagomilavanja ATP budući da mnogi organski nitrospojevi inhibiraju ATP-azu (6).

TNT u koncentracijama od 1–2 mg/ml izaziva efekte na izolovanoj mokraćnoj bešici koji su nalik na efekte izazvane povećanjem koncentracije Ca^{++} (5). Pretpostavlja se također da TNT dovodi do izmjene raznih komponenti kalcija u mišićnoj ćeliji u korist joniziranog kalcija. Ca^{++} ioni dovode do povećanja tenzije mišićnih niti (7). Postoje međutim druga mišljenja po kojima nitrospojevi dovode do ulaženja K^+ u tkivo, posebno srčanih stanica i krvnih žila, te dovodi do relaksacije muskulature (8).

Proizlazi da se raznim nitrojedinjenjima ugljovodonika ne može naći zajednički mehanizam djelovanja. Vjerojatno je da ovi spojevi djeluju na različitim mjestima i različitim mehanizmima.

ZAKLJUČAK

Na izolovanoj mokraćnoj bešici pacova ispitivan je efekt trinitrotoluola i nitrobenzena na tonus detrusora i na izazvanim mikcionim kontrakcijama. Trinitrotoluol u koncentracijama 8–16 μ M/ml izaziva povećanje tonusa detrusora. Visina mikcionih kontrakcija je skoro nepromijenjena ili smanjena.

Nitrobenzen izaziva naprotiv smanjenje tonusa mikcionih kontrakcija. Mehanizam i mjesto djelovanja nitrojedinjenja ugljovodonika je različito, pri čemu jedna ista supstanca može da ima više mehanizama djelovanja.

Literatura

1. Bergmann, F., Chaimovitz, M., Wind, E.: Brit. J. Pharmacol., 18 (1962) 381.
2. Groves, L. G., Sugden, S.: The dijole. Part. II, J. Chem. Soc., 1935, 971.
3. Huković, S., Rand, M. J., Vanov, S.: Brit. J. Pharmacol., 24 (1965) 178.
4. Huković, S., Bubić, Ilduza: Naučno društvo SRBiH »Radovi« 21 (1963) 127.
5. Burn, J. H., Rand, M. J.: J. Physiol. 150 (1960) 295.
6. Krantz, J. C., Carr, C. J., Bryant, H. H.: J. Pharmacol. exper. Ther., 102 (1951) 16.
7. Nastuk, W. L., Gissen, A. L.: U »Muscle« Proceedings of Symposium held at the Faculty of Medicine, University of Alberta, Pergamon Press, Oxford, 1965, 379.
8. Melville, K. I., Korol, B.: XX-th Internat. Physiol. Congress Abstr. of Comm. Brussel, 1956, 635-636.

*Zusammenfassung*EINFLUSS DES TRINITROTOLUOL UND NITROBENZEN AUF DEN
STIMULATIONSEFFEKT CHOLINERGISCHEM NERVEN DER HARNBLASE

Der Effekt des Trinitrotoluols und Nitrobenzols auf den Tonus des Detrusors und den hervorgerufenen Harnabsonderungskontraktionen wurde an der isolierten Harnblase der Ratten geprüft. Trinitrotoluol in Konzentrationen von 8-16 $\mu\text{M}/\text{ml}$ ruft eine Vergrößerung des Tonus des Detrusors hervor. Die Höhe der Harnabsonderungskontraktionen ist beinahe unverändert oder vermindert. Nitrobenzol ruft dagegen eine Verkleinerung des Tonus der Harnabsonderungskontraktionen. Der Mechanismus und der Wirkungsort des Nitrokarbonwasserstoffe ist verschieden. Eine und dieselbe Substanz kann mehrere Mechanismen haben.

*Institut für Pharmakologie und Toxikologie,
und Institut für Pathophysiology, Medizinisches
Fakultet, Sarajevo*

Eingegangen am 10. Februar 1969

SEZAK

PROIZVODNJA LIJEKOVA I VAKCINA

ZAGREB, Vlaška 124

Telefoni: 442-201, 442-022

Telex: 21-389

RENOMIRANI DEZINFICIJENSI ZA
ZDRAVSTVENE USTANOVE,
INDUSTRIJU, UGOSTITELJSTVO,
ZANATSTVO, TURISTIČKE
OBJEKTE, DOMAĆINSTVO

- OMNISAN
- HALAMID
- CETAVLON
- RENOPHEN
- IOSAN (IODOFOR)