

## SPASTIČKI UTICAJ BARITNE PRAŠINE NA GLATKU MUSKULATURU PLUĆA *IN VITRO*

D. STANKOVIĆ i S. HUKOVIĆ

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

*(Primitljeno 19. X 1968)*

Ispitan je spastički uticaj prašine rude barita, čisti barium sulfat i joni bariuma na glatku muskulaturu pluća na model-sistemu izoliranih pluća. Ispitivane supstance aplicirane su na pleuralnu i alveolarnu stranu. Transmuralnom stimulacijom pluća konstantnim električnim stimulima, sitna prašina rude barita, čistog barium sulfata i otopina  $BaCl_2$ , aplicirane na pleuralnu stranu, redovno dovode do spastičkih reakcija. Ukoliko se suspenzija, odnosno otopina ovih supstanci aplicira na alveolarnu stranu, u manjem broju eksperimenata može se takođe registrovati spastički efekat.

Ruda barit, kao i čisti  $BaSO_4$ , inhalirani nemaju vidljivih akutnih farmakoloških djelovanja. Za razliku od  $BaSO_4$ , topive soli bariuma, za pravo kation  $Ba^{2+}$ , date u dovoljnoj koncentraciji, djeluju ekstremno toksično. Toksični efekat potiče od djelovanja na muskulaturu, i to ili direktno na poseban receptor (1) ili indirektno oslobađajući acetilholin iz nerava (2) ili senzibilišući mišić na acetilholin (3).

Netopive soli bariuma, kao barium sulfat, nemaju akutnog farmakološkog djelovanja zbog svoje slabe topivosti u vodi i lipoidima.  $BaSO_4$  može izazvati hronične lokalne promene, i to lokalnu granulomatozu rektuma kao posledicu rendgenskog pregleda (4, 5, 6), ili plućnu baritozu usled udisanja prašine barita (7). Neki autori klasificiraju difuzne, nodularne ili hilusne sjene prouzrokovane radioopacitetom deponiranog barita u benignu pneumokoniozu (8). Ispitivanja vršena u našoj zemlji pokazala su da je pored deponovanja baritne prašine u plućima skoro uvek prisutna u manjem ili većem stepenu i plućna fibroza (9, 10, 11).

Budući da postoji mogućnost da se mehaničke promjene alveolarne muskulature pod uticajem raznih supstanci ispituju na jednostavnom model-sistemu izoliranih pluća (12/13), uzeli smo za cilj da na ovom

Rad je finansiran iz sredstava Saveznog fonda za naučni rad.

preparatu ispitamo uticaj fino isitnjene prašine rude barita, čistog  $\text{BaSO}_4$  i  $\text{Ba}^{2+}$ . Preparacija se može tako izvesti da se ispitivane supstance apliciraju na pleuralnu i, što je važnije, na alveolarnu stranu pluća, što donekle odgovara promjenama prilikom inhalacije ispitivane supstance.

#### METODA

Izolirano pluće se suspendira u posudu za izolirane organe volumena 20 ml. U posudi se nalazi otopina slijedećeg sastava:  $\text{NaCl}$ -9 g,  $\text{KCl}$  - 0,42 g,  $\text{CaCl}_2$  - 0,24 g,  $\text{NaHCO}_3$  - 0,5 g, glukoza 1 g na litar redestilirane vode. Kroz otopinu prolaze mjehurići zraka za aeraciju i miješanje. Temperatura otopine je  $32^\circ\text{C} \pm 0,5$ . Za eksperimente su uzimane žabe (*Rana ridibunda*) (14). Životinja se dekapitira i despinalizira, zatim se otvori toraks i odrežu pluća od hilusa. Kroz kavum pluća uvede se platinska elektroda i zaveže. Za vrh pluća zaveže se konac, pa se potom organ suspendira u posudi za izolirane organe, a drugi kraj konca spoji se s izotoničkom frontalnom pisaljkom. Povećanje na poluzi je 1 : 6 a opterećenje 0,5. Pored pluća se u posudu stavi druga platinska elektroda. Električni stimulus prolazi transmuralno, koaksijalno. Stimulus je submaksimalan, kvadratičan, 20 V, 0,5 msek., 10/sek., daje se svake 4 minute u trajanju od 10 sekundi.

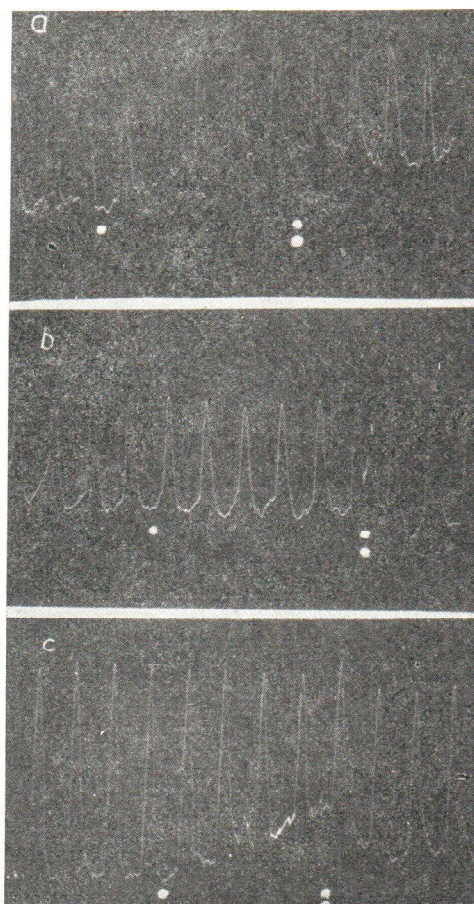
Analizira se bazalna linija sa koje polaze kontrakcije i visina kontrakcija. Bazalna linija reprezentuje tonus. Promjena visine kontrakcije može biti apsolutna i relativna. Apsolutna visina kontrakcije jest visina kontrolne bazalne linije do vrha krivulje, a relativna visina je od nove bazalne linije do visine kontrakcije.

Aplicirane supstance su otopina  $\text{BaCl}_2$  u koncentracijama od 20, 50 i 100 mg/ml i suspenzija barita, odnosno  $\text{BaSO}_4$  u koncentracijama od 0,5 mg/ml. Barit je sitno samljeven, suspendiran u redestiliranu vodu i potom osušen. Osušen je onaj dio barita koji se najduže zadržava u suspenziji.

#### REZULTATI

Konstantan, submaksimalan električni stimulus izaziva ravnomjerne kontrakcije izoliranih pluća. Kontrakcija je nešto brža (30 sek.) od relaksacije (60–100 sek.). Efekti stimulacije su jednaki na kontrolnim i tretiranim plućima. Suspenzija prašine barita u koncentraciji od 0,5 mg/ml aplicirana na pleuralnu stranu pluća dovodi do povećanja tonusa i apsolutne visine izazvanih kontrakcija. Nakon ispiranja tonus i visina kontrakcije veoma se sporo vraćaju na kontrolne vrijednosti (sl. 1a). Suspenzija barita aplicirana na alveolarnu stranu u većini slučajeva (7 do 10)

nema uticaja na tonus i izazvane kontrakcije (sl. 1b). U manjem broju eksperimenata (3 od 10) barit apliciran na alveolarnu stranu takođe dovodi do povećanja tonusa, mada visina kontrakcija nije povećana. Nakon ispiranja tonus se veoma sporo vraća na kontrolne vrijednosti (sl. 1c).



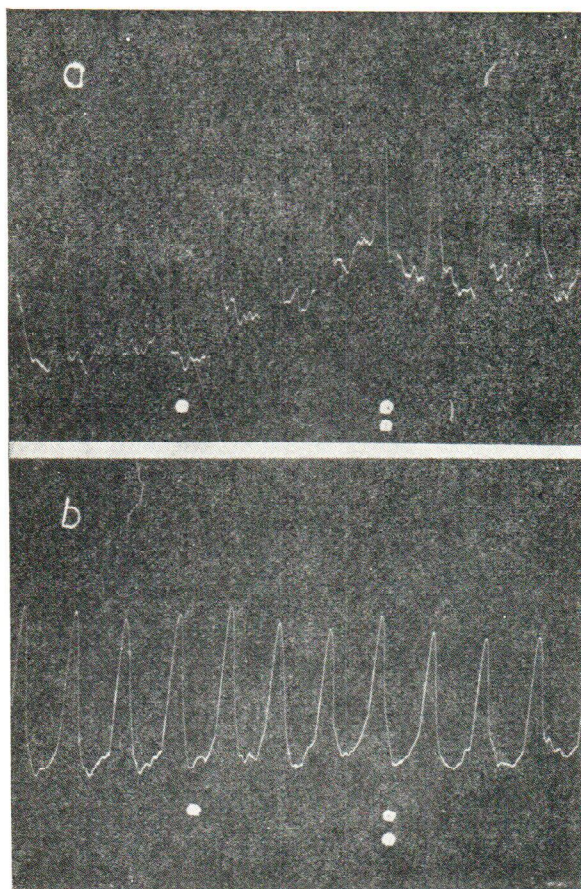
Sl. 1. Registracija kontrakcija izoliranih pluća stimuliranih transmuralno svake 4 minute u trajanju od 10 sekundi. Kod oznake tačke dodanu je ispitivana supstanca, kod dvije tačke isprana su pluća kontrolnom otopinom.

a) Suspenzija barita dodana na pleuralnu stranu (0,5 mg/ml).

b) i c) Suspenzija barita dodana na alveolarnu stranu (0,5 mg/ml)

Suspenzija  $BaSO_4$  aplicirana na pleuralnu stranu u koncentraciji od 0,5 mg/ml dovodi, slično baritu, u većini eksperimenata do izrazitog povećanja tonusa i apsolutne visine izazvanih kontrakcija. Nakon ispiranja

tonus i visina kontrakcija sporo se vraćaju na kontrolne vrijednosti (sl. 2a). Suspenzija  $BaSO_4$  aplicirana na alveolarnu stranu, u većini slučajeva nema uticaja na tonus i izazvane kontrakcije (sl. 2b). U manjem broju eksperimenata (2 od 10)  $BaSO_4$  je izazivao vidno povećanje tonusa i kontrakcije.

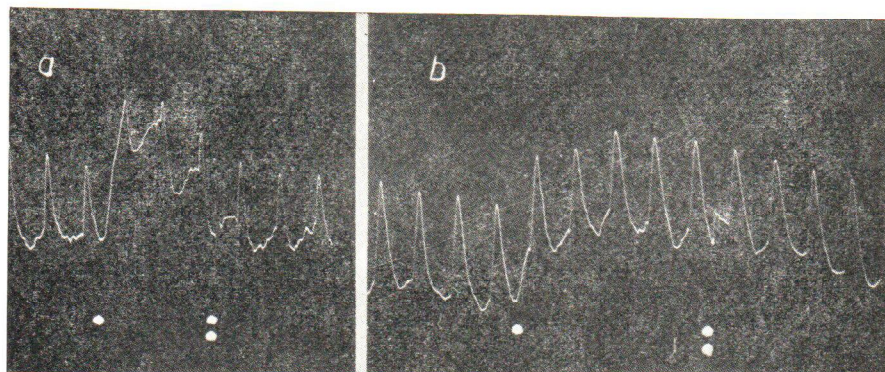


Sl. 2. Registracija kontrakcija izoliranih pluća stimuliranih transmuralno svake 4 minute u trajanju od 10 sekundi. Kod oznake tačke dodan je  $BaSO_4$  (suspenzija 0,5 mg/ml). Kod dvije tačke isprana su pluća kontrolnom otopinom.

- a) aplikacija na pleuralnu stranu,
- b) aplikacija na alveolarnu stranu

$BaCl_2$  u koncentraciji od 20  $\mu\text{g/ml}$  apliciran na pleuralnu stranu do vodi do veoma slabog povećanja tonusa i apsolutne visine kontrakcija, a u koncentraciji od 50  $\mu\text{g/ml}$  vidno povećava i jedno i drugo. Nakon

ispiranja, vrijednosti se sporo vraćaju na kontrolni nivo (sl. 3a). Ista supstanca u koncentraciji od 50  $\mu\text{g/ml}$  aplicirana na alveolarnu stranu jedva vidno povećava tonus i apsolutnu visinu kontrakcija, a u koncen-



Sl. 3. Registracija kontrakcija izoliranih pluća stimuliranih transmuralno svake 4 minute u trajanju od 10 sekundi. Kod oznake tačke dodana je otopina  $\text{BaCl}_2$ , a kod dvije tačke isprana su pluća kontrolnom otopinom.

- a) aplikacija na pleuralnu stranu u koncentraciji sa 50  $\mu\text{g/ml}$ ,  
 b) aplikacija na alveolarnu stranu u koncentraciji od 100  $\mu\text{g/ml}$   
 a) aplikacija na pleuralnu stranu u koncentraciji od 50  $\mu\text{g/ml}$ ,

traciji od 100  $\mu\text{g/ml}$  mnogo jače izaziva povećanje kontrakcije i apsolutne visine izazvanih kontrakcija. Nakon ispiranja, vrijednosti se sporo vraćaju na kontrolni nivo.

#### DISKUSIJA

Pomoću model-sistema izoliranih pluća mogu se električki izazvati kontrakcije organa. Registracije kontrakcija su ravnomjerne i regularne, mogu se ponavljati svake 4 minute više sati. Izolirana vreća žabljih pluća može se uporediti s velikom alveolom pluća sisara (14), a njena kontrakcija je posljedica stiskanja intersticijalne, alveolarne muskulature pluća (12). Na ovom se preparatu mogu registrirati veoma male promjene, koje mogu uslijediti promjenom bazalne linije ili izazvane kontrakcije, ili njihovom kombinacijom.

Obično su soli barija netopive u vodi i lipoidima.  $\text{BaCl}_2$  je solubilan i ionizira u vodi.  $\text{Ba}^{2+}$  je farmakološki veoma aktivan i izaziva jake kontrakcije glatke i poprečno-prugaste muskulature (15). Na bronhijalnoj muskulaturi u koncentraciji 200  $\mu\text{g/ml}$  izaziva jak spazam kod zamorčeta (16). Smatra se da je spastički efekat  $\text{Ba}^{2+}$  na bronhima posljedica senzibilizacije na acetilholin (3).

Za razliku od joniziranog barija, netopive barijeve soli uzimane su kao farmakološki neaktivne. Efekat dobiven sa tim solima u ovom radu

nije posljedica  $Ba^{2+}$ , nego čitave molekule soli. U ovom radu uspjelo se dokazati da skoro uvijek barit ili  $BaSO_4$  apliciran na pleuralnu stranu dovodi do povećanja tonusa i visine izazvanih kontrakcija, da ima spastički efekat. U manjem broju slučajeva barit i  $BaSO_4$  apliciran na alveolarnu stranu takode je imao spastički efekat.

Budući da je prašina rude imala isti efekat kao čisti  $BaSO_4$  g, može se pretpostaviti da je efekat barita proizveden sa  $BaSO_4$  a ne nekim drugim primjesama. S obzirom na to da alveolarna muskulatura pluća reagira na isti način i istim pravcem na  $Ba^{2+}$  kao na barit, može se pretpostaviti da čitava molekula  $BaSO_4$ , mada netopiva, ima nešto smanjena delovanja joniziranog barija.

Mada je samo u manjem broju slučajeva (2 od 10) eksperimenata pluće reagiralo na barit i  $BaSO_4$  kada se supstanca aplicira na alveolarnu stranu, može se pretpostaviti da inhalacija sitnih čestica barita može dovesti do spazma ukoliko sitne čestice barita stignu do alveola.

#### ZAKLJUČAK

Na model-sistemu izoliranih pluća stimuliranih konstantnim električnim stimulima moglo se dokazati da sitna prašina rude barita, barijevog sulfata i otopina  $BaCl_2$ , aplicirane na pleuralnu stranu, dovode do spastičkih reakcija.

Ukoliko se suspenzija, odnosno otopina pomenutih supstanci aplicira na alveolarnu stranu, u manjem broju eksperimenata može se takođe registrirati spastički efekat.

#### Literatura

1. Takagy, K., Takayangi, I.: Arch. int. Pharmacodyn., 135 (1962) 223.
2. Douglas, W. W., Lywood, D. W., Straub, R. W.: J. Physiol., 156 (1961) 515.
3. Binet, L., Burnstein, M.: J. Physiol., 39 (1947) 7.
4. Kay, S.: A. M. A. Arch. Path., 57 (1954) 279.
5. Levine, S., Simpson, D. B.: Am. J. Proct., 11 (1960) 485.
6. Sasson, L.: J. A. M. A., 173 (1960) 343.
7. Molfino, F.: Med. Lavoro, 4 (1959) 443.
8. Pendergrass, E. P., Greening, R. B.: Arch. Indust. Hyg. Occup. Med., 7 (1953) 44.
9. Branislavljević, M. Kopač, Z., Merkulov, G., Teofanović, S.: Arh. hig. rada, 2 (1953) 307.
10. Merkulov, G.: Arh. hig. rada, 2 (1951) 498.
11. Stanković, D., Pleho, A., Petrović, Lj.: Zbornik radova Med. fak., Sarajevo, 1966, str. 92.
12. Huković, S., Igić, R., Brkić, S.: Iug. Physiol. Pharmacol. Acta, 2 (1965) 119.
13. Huković, S., Jordanov, T.: Iug. Physiol. Pharmacol. Acta (u štampi).
14. Dijkstra, C., Noyons, A. K. M.: Arch. Int. Physiol., 49 (1939) 257.
15. Bacq, Z. M., Charlier, R.: Handbuch exp. Pharmacol., 17 (1963) 434.
16. Castille, J., De Beer, E. J.: J. Pharmacol. exp. Ther., 90 (1947) 194.

*Summary*SPASTIC EFFECT OF BARITE DUST ON SMOOTH  
LUNG MUSCLES IN VITRO

Spastic effect of barite, barium sulphate and barium ions dust on smooth muscles of isolated frog's lungs was studied after pleural and alveolar application.

It was found that transmural electrical stimulation of the lungs following pleural application of the above substances regularly causes increased tonus and induces contractions. After alveolar application of the suspension of these substances the spastic reaction was recorded in about 1 out of 5 experiments.

*Institute of Pathophysiology and  
Institute of Pharmacology and Toxicology,  
Medical Faculty, Sarajevo*

*Received for publication  
October 19, 1968*