

# O mehanizmu inhibitornog djelovanja nekih bazičnih streptomyces antibiotika na glatke mišiće

---

Đoljić, Mihajlo; Atanacković, Dimitrije

Source / Izvornik: **Acta Facultatis Medicae Fluminensis, 1966, 1, 109 - 116**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:800538>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



14. Hadži, J., 1949, Problem mezoderma in celoma v luči turbelarijske teorije knidarijev. SAZU, Razprave raz. prir. in med. vede IV.
15. Hadži, J., 1952, Nauk o celicah mekoč in danes Biol. vestnik, Ljubljana, I.
16. Hadži, J., 1963, The evolution of the Metazoa Oxford — London — New York — Paris Pergamon Press.
17. Haeckel, E. 1863, Über die Entwicklungstheorie Darwins Cit. po Heberer, Th. H. Huxley: Zeugnisse für die Stellung des Menschen in der Natur Stuttgart, Fischer, 1963.
18. Human Genetics and Public Health Second Report of the WHO Expert Committee on Human Genetics WHO, Geneva, 1964, No 282.
19. Huxley, Th. H., 1863, Evidences as to Mans place in Nature — Zeugnisse für die Stellung des Menschen in der Natur. Übersetzt v. G. Heberer Stuttgart, Fischer, 1963.
20. Jung, C. G., 1937, Psychologische Typen — Psihološki tipovi — previo Miloš Đurić, Beograd — Kosmos, 1963.
21. Kretschmer, E., 1961, Körperbau und Charakter 23. u. 24. Aufl. Berlin — Göttingen — Heidelberg, Springer.
22. Lenz, W., 1961, Medizinische Genetik Stuttgart, Thieme.
23. Ličnost, Enciklopedija L. Z. Zagreb, 4, 1959. 592/593.
24. Lyell, Ch., 1863, Geological evidences of the Antiquity of Man. Citirano po Heberer: Th. Huxley, Zeugnisse etc. Stuttgart, Fischer, 1963.
25. Martin, R. — Saller, K., Lehrbuch der Anthropologie, Bd I, 1957. Band II, 1959. Stuttgart, Fischer
26. Mikluho — Maklaj, N. N. 1949. Putešestvija — Putovanja Novo pokoljenje, Zagreb — Beograd.
27. Moll, A., 1912, Handbuch der Sexualwissenschaften Leipzig.
28. Morgan, T. H., 1919, The physical basis of heredity Philadelphia — London, Lippincott Co.
29. Baller, K., 1960, Konstitutionstherapie im neuer Sicht. Stuttgart — F. Enke Verl.
30. Spemann, H., 1936, Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. Berlin.
31. Škerlj, B., 1960, Opšta antropologija Beograd, Naučna knjiga.
32. Urban, S., 1951, U kom smjeru treba orijentirati biološku nastavu Med. arhiv, Sarajevo, V, 95-100.
33. Urban, S., 1954, Pokušaj teoretske koncepcije složenog organizma Ljubljana III, Biol. vestnik, 18-27.
34. Urban, S., 1955, Nastava biologije na medicinskim, veterinarskim poljoprivrednim, šumarskim i farmaceutskim fakultetima. Glasnik biol. sekcije HPD, ser II/B Zbornik I kongresa biologa Jug., 1953.
35. Urban, S., 1963, Elementi antropologije i humane genetike u nastavi opće biologije za medicinare. Zavod za opću biol. Rijeka, Izvještaji, br. 12.
36. Urban, S., 1964, 1 Usporedna primjena Kretschmerove i Conradove konstitucionalne tipologije kod određivanja konstitucionalnih tipova. Zavod za opću biol. Rijeka, Izvještaji, br. 15.
37. Urban, S., 1964, 2 Nastavni program iz opće biologije Zavod za opću biol. Rijeka, Izvještaji, br. 17.
38. Urban, S., Kovač I. i Tomašić, V., 1963, Naša iskustva s upotrebom objektivnih i subjektivnih metoda u određivanju konstitucionalnih tipova. Zavod za opću biol. Rijeka, Izvještaji, br. 13.
39. Verschuer, v. O. 1959, Genetik des Menschen, München — Berlin, Urban u. Schwarzenberg.
40. Vogt, C., 1863, Vorlesungen über den Menschen, seine Stellung in der Schöpfung und in der Geschichte der Erde. Cit. po Heberer: Th. H. Huxley, Zeugnisse für die Stellung d. Menschen Stuttgart, Fischer.
41. Vukosavljević, R., 1965, Uticaj socio-ekonomskih faktora na rast i razvijenost muške omladine Referat na VI naučno-stručnom sastanku Antrop. društva Jug. — Ljubljana — Most/Soči, 27. — 30. V 1965.
42. Weismann, A., 1892, Das Keimplasma. Eine Theorie von der Vererbung Jena.
43. Windelband, W. — Heimsoeth H. 1950, Lehrb. d. Gesch. d. Philosophie, I i II — Povijest filozofije, I i II. Preveli: Sašel, Grlić i Pejović, Zagreb, 1956. Kultura.

Zavod za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci  
Predstojnik: Prof. dr. Dimitrije Atanacković

## O MEHANIZMU INHIBITORNOG DJELOVANJA NEKIH BAZIČNIH STREPTOMYCES ANTIBIOTIKA NA GLATKE MIŠIĆE

M. ĐOLJIĆ, D. ATANACKOVIĆ

Bazični Streptomyces antibiotici — kanamicin, streptomycin i neomicin, pored već dobro poznatih neželjenih efekata (alergične reakcije, oštećenja audio-vestibularnog aparata, toksična oštećenja nekih parenhimnih organa i sl.), posjeduju blokadno djelovanje i na mišićni sustav. Prva saopćenja o takvom djelovanju na skeletnu muskulaturu dao je Molitor i sur. (1, 2) koji su primijetili da nakon davanja streptomocina može nastupiti slabost respiratorne muskulature koja dovodi do smrti. Nešto kasnije su Loder i Walker (3) opisali 3 slučaja mišićne paralize kod ljudi koji su bili tretirani uobičajenim dozama streptomocina u periodu od 3 dana do 3 mjeseca. Naročito opasne depresije skeletne muskulature, posebno respiratorne, mogu nastati u postoperativnom periodu nakon zajedničkog davanja streptomocina i d-tubokurarina (4, 5, 6). Neuromuskularna blokada neomicina također je u nekim slučajevima imala kliničko značenje (7, 8, 9). Blokada skeletne muskulature od strane kanamicina, koja je na eksperimentu također registrirana, izgleda da je bez kliničkog značenja zbog rjeđe upotrebe i relativno manje toksičnosti ovog antibiotika. Na osnovu upoređenja intenziteta neuromuskularnog bloka kod laboratorijskih životinja nakon intravenoznih injekcija bazičnih antibiotika utvrđeno je da je blok najjači nakon neomicina i streptomocina, slabiji nakon dihidrostreptomocina i viomicina, a najslabiji poslije kanamicina.

Niz pokušaja da se nađe efikasno sredstvo protiv neuromišićnog bloka koje izazivaju pomenuti antibiotici dovelo je do saznanja da se kao efikasni antagonisti u kliničke svrhe mogu upotrijebiti kalcijum klorid i blokatori holinestaze — fizostigmin, neostigmin i edrofonijum (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16). Izuzetak čini sinergistički efekat neostigmina u odnosu na kanamicin (16).

Dosadašnja eksperimentalna istraživanja o utjecaju pomenutih antibiotika na glatku muskulaturu znatno zaostaju za rezultatima dobijenim na osnovu proučavanja skeletne muskulature. Pogotovo klinički podaci o odnosu antibiotika i glatke muskulature su oskudni. Razlog tome, pored ostalog, izgleda leži u manjoj pristupačnosti glatkomišićnog sustava oku posmatrača, kao i u nedostatku objektivnih, alarmantnih znakova nakon davanja bazičnih antibiotika.

Ipak pažljiva ispitivanja, uglavnom od strane eksperimentalnih istraživača, ukazuju da streptomycin ima hipotenzivno djelovanje, što je objašnjavano djelomično ganglioblokatorskim, a djelomično direktnim djelovanjem na krvne sudove (17, 18, 19, 20, 21). Osim toga, streptomycin i ostali bazični antibiotici pokazuju blokadno djelovanje i na druge organe s glatkom muskulaturom. Tako npr. oni djeluju spazmolitično na muskulaturu uterusa (2, 22), gastrointestinalnog trakta (23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32) i srca (27, 33).

Cilj ovog rada je da na osnovu rezultata naših eksperimenata s kanamicinom, kao i upoređivanjem tih rezultata s podacima koje smo ranije dobili s drugim antibioticima, potvrdimo opće karakteristike o načinu djelovanja ovih antibiotika i da izložimo našu koncepciju o mehanizmu inhibitornog djelovanja bazičnih Streptomyces antibiotika na glatku muskulaturu.

#### Metoda rada

**Peristaltički refleks ileuma in vitro.** Za registraciju peristaltičke aktivnosti ileuma zamorca upotrebljena je TRENDELENBURGOVA metoda (34).

**Transmuralna stimulacija ileuma in vitro.** Električna stimulacija izoliranog ileuma zamorca vršena je po metodi PATONA (35) preko elektroda od kojih je jedna stavljena u lumen crijeva, a druga u njegovu neposrednu okolinu. Stimulacija je vršena u Krebsovoj otopini na 37°C s električnim impulsima frekvencije 6/min, trajanjem od 1 msec pri naponu od 20 V.

**Izolirani uterus štakora.** Preparat je bio stavljen u de Jalonovu otopinu na temperaturi od 31°C. U takvim prilikama organ nije pokazivao spontani aktivitet pa se mogao ispitivati utjecaj kanamicina na kontrakcije mišića izazvane raznim spazmogenim supstancijama. U slučaju kada se htjelo ispitivati utjecaj kanamicina na spontani motilitet uterusa, preparat se nalazio u Tyrodeovoj otopini na temperaturi od 37°C.

**Depolarizirani uterus štakora.** Eksperimenti su izvršeni na izoliranom ne gravidnom uterusu štakora. Uterus je bio izoliran, longitudinalno isječen i stavljen u »K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Ringer« bez kalcijuma na temperaturi od 24°C. Ova otopina ima slijedeći sastav u mM: K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 126; KCL 5,6; KHCO<sub>3</sub> 3,6; glukoza 5,5.

U svim ogleđima volumen kupatila je iznosio 20 ml, a izotoničke kontrakcije registrirane su na nagravljenom papiru.

Upotrebljene su slijedeće supstance: acetilholin klorid, atropin sulfat, adrenalin hidroklorid, angiotenzin, kanamicin sulfat, kalijum klorid, kalcijum klorid, neostigmin sulfat, oksitocin.

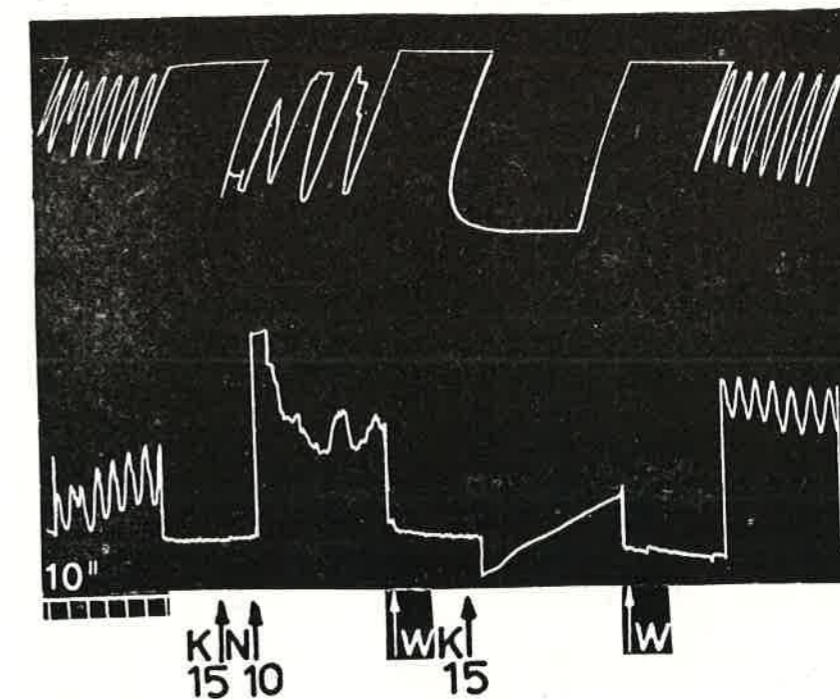
Doze odgovaraju solima.

#### Rezultati

a) **Djelovanje kanamicina na peristaltiku crijeva.** Ogledi su izvršeni na 12 ileuma zamorca in vitro. Nakon davanja kanamicina (5–20mg/ml) u kupatilo nastaje blokada peristaltike, i to prvo cirkularne muskulature, a kasnije i longitudinalne. Step en blokadnog djelovanja je proporcionalan dozi antibiotika.

Pokušaj da se angiotenzinom u koncentracijama od 0,1–10 ng/ml ili kalcijum kloridom u koncentracijama od 100–600 µg/ml obnovi blokirana peri-

staltika, nije uspio. Međutim, acetilholin, neostigmin, a u manjoj mjeri i kalijum klorid u stanju su djelomično ili potpuno normalizirati peristaltički refleks (Sl. 1).

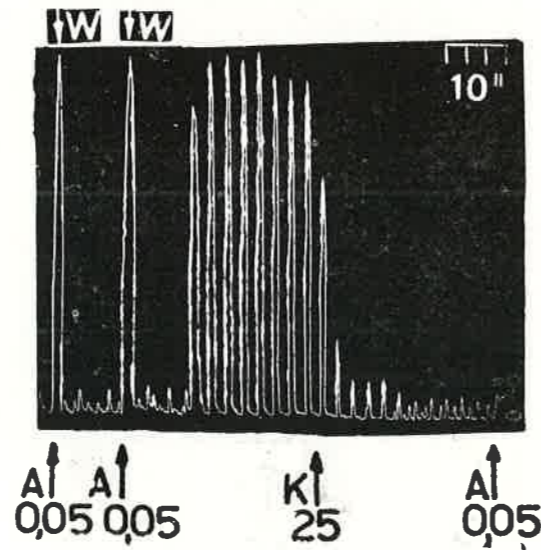


Sl. 1. — Efekt kanamicina i neostigmina na peristaltički refleks izoliranog ileuma zamorca  
Gornji trase: peristaltika  
Donji trase: kontrakcije longitudinalne muskulature  
Kod W — ispiranje kupatila. Tyrode-ova otopina. Temperatura 37°C. Volumen kupatila 20 ml.  
Kod K↑ kanamicin (15 µg/ml), a kod N↑ i neostigmin (10 µg/ml) dat je u kupatilo.  
Uočiti antagonistički efekat neostigmina na blokadno djelovanje kanamicina.

b) **Transmuralna stimulacija ileuma.** Kontrakcije ileuma zamorca, koje su bile izazvane električnom stimulacijom, mogle su se smanjiti ili potpuno blokirati davanjem streptomocina u vodeno kupatilo u kome se nalazio izoliran organ. Blokadni efekat je reverzibilan tako da su se nakon više ispiranja kontrakcije normalizirale.

Blokadno djelovanje kanamicina može se otkloniti acetilholinom i kalijum kloridom. Kalcijum klorid je bez efekata.

U cilju ispitivanja da li je blokadno djelovanje kanamicina na glatku muskulaturu posljedica utjecaja na proces oslobađanja acetilholina, registrirani su efekti egzogenog acetilholina u prisustvu kanamicina. Kanamicin se nalazio u koncentraciji koja skoro potpuno blokira kontrakcije izazivane električnom stimulacijom, a acetilholin je dat u dozi koja u odsustvu kanamicina izaziva isti spazmogeni efekat kao i normalna električna stimulacija. U takvim uslovima je utvrđeno da kanamicin jednako inhibira kontrakcije koje su izazvane električnom stimulacijom, kao i one koje su izazvane davanjem acetilholina (Sl. 2).



Sl. 2. — Efekt kanamicina na transmuralnu električnu stimulaciju izoliranog ileuma zamorca. Stimulacija je vršena rektularnim električnim impulsima frekvencije 6/min, trajanja 0,5 msek pri naponu od 20 V. Krebsova otopina. Temperatura 37°C. Volumen kupatila 20 ml. Kod A ↑ acetilholin (0,05 μg/ml), a kod K ↑ kanamicin (25 μg/ml) dat je u kupatilo. Uočiti da kanamicin jednako blokira spazmogene efekte izazvane električnim držanjem i acetilholinom.

c) Spontane i izazvane kontrakcije izoliranog uterusa. Kanamicin (15 mg/ml) može blokirati spontane kontrakcije izoliranog uterusa štakora. Slično djelovanje manifestira i u odnosu na kontrakcije koje su izazvane adrenalinom (0,2 μg/ml) u prisustvu atropina (20 μg/ml). Kanamicin dat na vrhu kontrakcije izazvane adrenalinom izaziva relaksaciju mišića. Blokadno djelovanje kanamicina može se zabilježiti i u odnosu na kontrakcije izazvane oksitocinom, hlađenjem, kalcijum kloridom i kalijum kloridom.

d) Depolarizirani uterus štakora. Kao što je poznato, uterus štakora stavljen u »K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Ringer« bez kalcijum klorida, dovodi do potpune depolarizacije stanične membrane, ali i u takvim uslovima moguće je izazvati kontrakcije organa acetilholinom i kalcijum kloridom. Ove kontrakcije se ne mogu otkloniti ni s relativno velikim dozama kanamicina (20—500 mg/ml).

#### Diskusija

Na osnovu naših rezultata o kanamicinu, kao i drugih publikacija o ovom i drugim bazičnim antibioticima (22, 27, 28, 29, 32), dobija se utisak da kanamicin, neomicin i streptomycin predstavljaju nespecifične reverzibilne blokatore glatkih mišića. Na osnovu naših eksperimenata jačina efekata u odnosu na gram tkiva kod izoliranog ileuma zamorca opada od neomicina preko streptomocina do kanamicina.

Kritičko razmatranje ovih rezultata upućuje nas na pitanje u kojoj je mjeri inhibitorno djelovanje antibiotika vezano za bazičnost reakcije otopine ovih supstancija. Naime, poznato je da svako značajnije mijenjanje pH otopine može izazvati promjene u reaktivnosti izoliranog organa. Eksperimenti koji su izveli Kymcl i Waitzova (36) ukazuju da zakiseljavanje otopine u kojoj se nalazi izolirana dijafragma štakora, kao i cijelog organizma, može u većoj ili manjoj mjeri umanjiti blokadno djelovanje neomicina, kanamicina i streptomocina, ali ga ne može ukloniti.

Drugi problem koji se nameće odnosi se na pitanje da li i u kojoj mjeri inhibitorno djelovanje pomenutih antibiotika bazira na sulfatnom radikalu koji je obično vezan sa molekulom antibiotika. Naime, ove supstance najčešće dolaze u prometu u obliku sulfatnih soli, a sulfati, kao što je poznato, imaju kelatne osobine, tj. vezuju Ca<sup>++</sup>, što može utjecati na ekscitabilnost neuromišićnih preparata.

Međutim, eksperimenti Osterloha (16) pokazuju da streptomycin pantotenat, kao i dihidrostreptomycin pantotenat, imaju također inhibitorno neuromuskularno djelovanje, iako nešto slabije nego streptomycin sulfat. Treba dodati još i to da dijelovi molekule streptomocina, kao i npr. streptidin i streptamin, imaju na skeletnoj muskulaturi slično djelovanje kao i izvorna supstanca (10). S obzirom da sva tri antibiotika imaju kao razgradni produkt 2 deoksi-streptamin, izgleda da je njihovo inhibitorno djelovanje vezano za sličnost u osnovnoj molekularnoj strukturi. Uslijed toga postaje jasno da pH njihovih otopina, kao i sporedni radikali koji se vezuju za osnovnu molekulu, nisu odgovorni za karakter djelovanja antibiotika, već mogu samo kvantitativno, a ne kvalitativno mijenjati biološke efekte osnovne molekule.

U ovom radu, kao i u ostalim kojima smo tretirali pitanje utjecaja bazičnih antibiotika na glatku muskulaturu, posebnu pažnju smo obraćali problemu mehanizma djelovanja. U vezi s tim postavlja se osnovno pitanje da li ove supstance djeluju na samu mišićnu stanicu ili pak drugim putevima modificiraju nadražaje koji idu k efektoru.

Poznato je da nervni nadražaji bivaju slabiji, a s time i reakcija efektornog organa, ako se izvrši blokada ganglija. Treba reći da je ganglioplegično djelovanje već dokazano za streptomycin (20), neomicin (11) i kanamicin (13).

Međutim, izučavajući mehanizam utjecaja streptomocina na glatkoj muskulaturi, utvrdili smo da on jednako inhibira kontrakcije izazvane acetilholinom, koji direktno stimulira efektni organ, kao i kontrakcije izazvane nikotinom koje su posljedica stimulacije ganglijskih stanica (30). Osim toga, blokadno djelovanje ovog antibiotika se ne mijenja pod utjecajem prethodnog davanja ganglioplegika (30).

Sve to ukazuje da je utvrđeno ganglioblokatorsko djelovanje streptomocina bez velikog značenja u ocjenjivanju mehanizma djelovanja ovog antibiotika na glatke mišiće. Drugim riječima, to ukazuje da glavno udarno mjesto djelovanja streptomocina i, vjerojatno, njemu sličnih antibiotika leži perifernije od ganglija, tj. bliže stanici ili u njoj samoj.

*Brazil* sa sur. (37) ispitujući djelovanje streptomocina na poprečno prugastoj muskulaturi, sugeriraju ideju da ovaj spoj djeluje na proces oslobađanja acetilholina. Mi smo ovu misao podvrgli detaljnom ispitivanju (31, 32) na preparatu ileuma zamorca stimuliranog transmuralnim električnim impulsima. Kao što je poznato, tako nastale kontrakcije su posljedica oslobođenih kvanata acetilholina s nervnih završetaka u zidu crijeva.

Mi smo našli da streptomocin blokira ove kontrakcije u većoj mjeri nego spazam izazvan acetilholinom datim izvana u dozi koja u odsustvu streptomocina izaziva isti spazmogeni efekat kao i električna stimulacija. Supstance koje svoje inhibitorno djelovanje baziraju isključivo na smanjenom oslobađanju acetilholina ne bi smjele smanjiti djelovanje egzogenog acetilholina. Obratno, supstance koje isključivo djeluju na efektni organ trebale bi u jednakoj mjeri inhibirati djelovanje acetilholina i električne stimulacije. Od nas nađena nejednaka inhibicija acetilholina i električne stimulacije govori o kombiniranom efektu streptomocina, tj. o direktnom djelovanju na glatko-mišićni sincicij ali također i o indirektnom djelovanju preko smanjenog oslobađanja acetilholina. Dodajemo da neomicin i kanamicin jednako blokiraju i acetilholin i električnu stimulaciju (32), što govori o njihovom isključivom djelovanju na mišić.

Treba reći da je mogućnost atropinskog djelovanja bila također predmet naših istraživanja (22). U vezi s tim ističemo da prisustvo atropina nije utjecalo na inhibitorno djelovanje streptomocina na spontanu aktivnost uterusa štakora (22) ili peristaltiku ileuma zeca (29). Osim toga ni dosadašnji radovi o streptomocinu i ostalim bazičnim antibioticima nisu davali dokaza o atropinskim svojstvima ove grupe lijekova.

U vezi s djelovanjem streptomocina na efektni organ i na proces oslobađanja acetilholina postavlja se pitanje koji je od ovih dvaju mehanizama primarniji. Tu treba najprije potvrditi potpunu nespecifičnost inhibitornog djelovanja streptomocina i ostalih antibiotika ove grupe. Naime, oni su u stanju blokirati veliki broj spazmogenih supstancija s vrlo različitim mehanizmom djelovanja. Ova nespecifičnost djelovanja ovih antibiotika upućuje da je njihov direktni utjecaj na glatkomišićnu stanicu od primarnog značenja za manifestaciju blokadnih efekata. Posmatrajući efekte streptomocina na skeletnim mišićima *Brazil* i sur. (37, 38) ukazali su na mogućnost da pomenuti antibiotik ima djelovanje stabilizatora stanične membrane, tj. da povećava prag nadražaja. *Kubikowski* i *Szreniawski* (39) su pokazali da kod paralize skeletnih mišića izazvane streptomocinom postoji produženi period depolarizacije. U vezi s neomicinom kao i kanamicinom *Lüllmann* i *Reuter* (40) su također mišljenja da

oni djeluju na poprečno prugastoj muskulaturi poput kurarea, tj. kao stabilizatori membrane ili kao kompetitivni antagonisti za acetilholin.

Imajući u vidu djelovanje antibiotika na skeletnu muskulaturu, naša su istraživanja imala za cilj da preciziraju mehanizam djelovanja na glatku muskulaturu. S obzirom na poznato blokadno djelovanje ovih antibiotika na razne biokemijske reakcije kod bakterija, postavljao se problem utjecaja na kemijsko-enzimatske procese koje aktiviraju kontrakcioni mehanizam unutar stanice. U vezi s tim izveli smo pokuse u kojima smo isključili učešće stanične membrane u aktivaciji kontrakcionog procesa putem njene depolarizacije. To je učinjeno stavljanjem preparata u depolarizirajući medij: »K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> — Ringer«. Kao što su pokazali *Evans* i sur. (41) u ovakvim okolnostima mogu se ipak izazvati relativno manje kontrakcije s ograničenim brojem spazmogenih supstancija. Povećanje tonusa mišića koji se tada javlja posljedica je aktivacije kontrakcionog mehanizma unutar stanice koji se aktivira na dosada nejasan način. U vezi s time mi smo u našim eksperimentima na depolariziranom mišiću utvrdili da sva tri antibiotika nisu u stanju da antagoniziraju spazmogeno djelovanje acetilholina i kalcijum klorida. To upućuje na zaključak da pomenuti antibiotici svoje djelovanje manifestiraju preko fenomena koji se prilikom ekscitacije mišića odigravaju na nivou membrane stanice i usko su vezani s pojavom depolarizacije i akcionog potencijala u glatkom mišiću.

Nadalje je interesantno dodati da u svim našim eksperimentima kalijum klorid, za koji se zna da djeluje uglavnom direktno na mišić izazivajući depolarizaciju membrane, može vrlo efikasno antagonizirati inhibiciju glatkog mišića nakon antibiotika. To dalje ukazuje da glatki mišići nisu bili depolarizirani pod utjecajem antibiotika. Zbog toga mislimo da pomenuti antibiotici djeluju kao stabilizatori membrane stanica glatkih mišića, tj. da povećavaju prag nadražaja potreban za pojavu električnog potencijala, a time i kontrakcije.

U vezi s mehanizmom djelovanja antibiotika na glatku muskulaturu dodajemo još jednu osobitost. Naime, kalcijum klorid, koji je vrlo efikasan antagonist blokadnom djelovanju *Streptomyces* antibiotika na poprečno prugastoj muskulaturi, potpuno je bez djelovanja na glatkoj muskulaturi. Iako nam je teško dati objašnjenje ovakvom dvojakom ponašanju kalcijum klorida, ipak bismo ukazali Ca<sup>++</sup> u suvišku djeluje kao stabilizator membrane glatke mišićne stanice i da je, prema tome, normalno očekivati sinergističan odnos bazičnih antibiotika i kalcijuma na organima s glatkom muskulaturom.

#### Rezime

U radu je razmatran karakter inhibitornog djelovanja kanamicina na glatku muskulaturu laboratorijskih životinja.

Na osnovu rezultata s kanamicinom i podataka koje su autori dobili s neomicinom i streptomocinom utvrđena je sličnost u njihovom djelovanju i iznijeto mišljenje o mehanizmu inhibitornog djelovanja ovih antibiotika na glatku muskulaturu. Po mišljenju autora, primarno mjesto inhibitornog djelovanja bazičnih antibiotika je membrana glatkomišićnih stanica na koju ovi antibiotici djeluju kao nespecifični stabilizatori, tj. povećavaju prag nadražaja ovih stanica. Ostale osobine bazičnih antibiotika, kao što su ganglioplegično djelovanje i smanjeno oslobađanje acetilholina s nervnih završetaka, od manjeg su značenja u mehanizmu inhibitornog djelovanja na glatko mišićje.

## SUMMARY

## A MODE OF INHIBITORY ACTION OF SOME BASIC STREPTOMYCES ANTIBIOTICS ON THE SMOOTH MUSCLE

M. Džoljić, D. Atanacković

The inhibitory effect of kanamycin on the smooth muscle was studied. The similarity between the effects of kanamycin and other experimental data with streptomycin and neomycin, enforced the conclusion that all these basic streptomycetes antibiotics act as unspecific membrane stabilizing agents. The ganglion blocking activity of these substances and the inhibitory effect on the acetylcholine release were of less significance for the inhibitory effect of basic streptomycetes antibiotics on the smooth muscle cells.

## LITERATURA

- Molitor, H., Graessle, O. E., Kuna, S., Mushelt, C. W., Silber, R. H.: J. Pharmacol. exp. Ther., 86:151, 1946.
- Molitor, H., Graessle, O. E.: Pharmacol. Rev., 2:1, 1950.
- Loder, R. E., Walker G. F.: Lancet, 1:812, 1959.
- Fisk, G. C.: Brit. Med. J., 1:556, 1961.
- Bush, G. H.: Brit. Med. J., 1:557, 1961.
- Blake-Knox, P. E. A.: Brit. Med. J., 1:1319, 1961.
- Webber, B. M.: Arch. Surg., 75:174, 1957.
- Pittinger, C. B., Long, J. P.: Antibiot. Chemother., N. Y., 8:198, 1958 a.
- Pittinger, C. B., Long, J. P., Miller, J. R.: Curr. Res. Anest. Analg., 37:276, 1958 b.
- Brazil, O. V., Corrado, A. P.: J. Pharmacol., 120:452, 1957.
- Corrado, A. P., Ramos, A. O.: Rev. Brasil. Biol., 18:81, 1958.
- Corrado, A. P., Ramos, A. O. De Escobar, C. T.: Arch. int. Pharmacodyn. 121:380, 1959.
- Corrado, A. P., Ramos, A. O.: Rev. Brasil. Biol., 20:43, 1960.
- Jindal, M. N., Deshpande, V. R.: Brit. J. Pharmacol., 15:506, 1960.
- Adamson, R. H., Marshall, F. N., Long, J. P.: Proc. Soc. exp. Biol., 105:494, 1960.
- Osterloh, V. G.: Arzneimittel-forschung, 17:1139, 1961.
- Donatelli, L.: Rivista di Clin. Pediatr. 14:3, 1947.
- Donatelli, L.: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 24:462, 1948.
- Donatelli, L.: Arch. Ital. Scien. Farmacol., 3:1, 1950.
- Corrado, A. P.: Arch. int. Pharmacodyn., 114:166, 1958.
- Atanacković, D., Stojanović, M., Marčetić, A.: Zbornik radova II Kongr. Veterin. 722, 1960.
- Džoljić, M., Babić, M.: U štampi.
- Strüder, J., Simon, K.: Arch. Kinderh., 137:236, 1949.
- De Nito: Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 25:1045, 1949.
- Cambell, J., Kramer, J. R. H.: Nature, 165:78, 1950.
- Trefouël, J., Cheymol, J., Nau, A., Paul, R., Penau, H., Hageman, G., Lecoq, R., Romain, R., Ziegler, M., Velluz, L., Vignalou, J. Quevauviller, A.: Antibiotiques, Extrait de Thérapie, Doin, Paris, 1954, 1955, 1956.
- Corrado, A. P., Ramos, A. O.: Rev. Brasil. Biol., 18:193, 1958.
- Tešić, D., Mihajlović, L.: Acta Veterin. (Yugosl.), 11:3, 1961.
- Popović, G. G., Mriša, L., Negroita, M., Manoilă, V., Botez, E., Hafner, R., Gumeni, N.: Arch. int. Pharmacodyn., 154:374, 1965.
- Džoljić, M., Atanacković, D.: Arch. int. Pharmacodyn., 156:279, 1965.
- Džoljić, M.: Jugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta, 2:47, 1966.
- Džoljić, M., Atanacković, D.: Arch. int. Pharmacodyn., 162:493, 1966.
- Leaders, F., Pittinger, C. B., Long, J. P.: Antibiot. Chemother., 10:503, 1960.
- Trendelenburg, P.: Arch. exp. Path. Pharmacol., 81:55, 1917.
- Paton, W. D. M.: Brit. J. Pharmacol., 12:119, 1957.
- Kyncl, J., Waitzova, D.: J. Physiol. (Paris), 58:588, 1964.
- Brazil, O. V., Corrado, A. P., Berti, F. A.: Curare and curare-like agents, Bovet, D., Bovet-Nitti, F., Marini-Bettolo, G. B. Elsevier Publ. Co., Amsterdam, 415, 1959.
- Brazil, O. V.: Arch. int. Pharmacodyn., 130:136, 1961.
- Kubikowski, P., Szreniawski, Z.: Arch. int. Pharmacodyn., 146:549, 1963.
- Lüllmann, H., Reuter, H.: Chemotherapie, 1:375, 1960.
- Evans, D. H. L., Schild, O. H., Thesleff, S.: J. Physiol. (London) 143:474, 1958.

Zavod za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci  
Predstojnik: Doc. dr Šime Vlahović

### FUNKCIJA KORE NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE U FETALNOM I NEONATALNOM RAZDOBLJU ŠTAKORA

D. RUKAVINA, P. EBERHARDT

Odavno nam je poznato da neke endokrine žlijezde, prvenstveno štitnjača, hipofiza i spolne žlijezde imaju veliko značenje u razvoju kralješnjaka. Sve donedavno iz ove grupe bila je izostavljena kora nadbubrežne žlijezde. Lako je, naime, uočiti ulogu štitne žlijezde u razvoju i metamorfozi vodozemaca; isto je tako lako uočiti utjecaj i ulogu spolnih žlijezda u diferenciranju reproduktivnih organa, mnogostrane efekte hormona hipofize, a s tim i njihovu ulogu u razvoju mladog organizma. Nasuprot tome funkcija nadbubrežne žlijezde mladog organizma nije se ispoljila na neki izražen ili specifičan način, pa je to uzrokovalo brojne teškoće kao i zablude i u pogledu utvrđivanja razvoja adrenokortikalne funkcije sisavaca. Štaviše, ovakva situacija često je vodila pogrešnom zaključivanju da nadbubrežna žlijezda nema nikakvog funkcionalnog značenja u organizmu koji se razvija.

U posljednjih dvadesetak godina brojni radovi su ipak pokazali da kora nadbubrežne žlijezde u fetalnom stadiju doista funkcionira, pa se može reći s puno vjere da će buduća istraživanja pokazati kako kora nadbubrežne žlijezde izrazito sudjeluje u kritičkim fazama razvoja životinja i ljudi.

Postoji nekoliko načina da se ustanovi pojava aktivnosti u endokrinim organima. Istraživanja se mogu ograničiti:

- na razinu same žlijezde (praćenjem načina rasta i njene diferencijacije),
- na otkrivanje produkata koje ona sadrži ili otpušta u cirkulaciju, ili se pak
- istraživanja mogu usmjeriti prema periferiji, interpretirajući na taj način žlijezdanu funkciju u okvirima konačnih efekata koji se mogu pripisati žlijezdi.

a) Kora nadbubrežne žlijezde u embrionalnom i fetalnom razdoblju

Rani razvoj tkiva adrenalnog korteksa istraživao se u ptica i sisavaca. Buduća osnova kortikalnog tkiva određena je u pilećeg embrija već krajem četvrtog dana embrionalnog života (1). Ta osnova nastaje proliferacijom celomnog mezotela medijalno od mezonefrosa. Već šestog dana može se razlikovati kortikalni dio osnove nadbubrežne žlijezde od srži, a sedmog dana kortikalne stanice započinju formiranje tračaka koji su tako karakteristični za nadbu-