Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

Četvrti simpozijum o mikotoksinima, Sarajevo, 14 juni 1991

Ožegović, Ladislav (urednik)

1996.

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/handle/123456789/824

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI
BOSNE I HERCEGOVINE

SPECIJALNA IZDANJA
VOL. CIII

Odjeljenje medicinskih nauka
Vol. 17

ČETVRTI SIMPOZIJUM O MIKOTOKSINIMA

(Sarajevo, 14 Juni 1991)

Redakcioni odbor
Seid Huković, Ladislav Ožegović, Džemal Rezaković

Glavni urednik
Ladislav Ožegović
Redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

SARAJEVO 1996

DJELOVANJE ZEARALENONA NA HUMANOM IZOLIRANOM URETERU

SEID HUKOVIĆ I NEDIM HUKOVIĆ

Institut za farmakologiju i toksikologiju Medicinskog falaulteta, Sarajevo,

Apstrakt. Ispitivan je zearalenon na izolovanom kontrahirajućem humanom ureteru. Utvrđeno je da zearalenon, ovisno od doze, povećava efekt stimulacije unutrašnjih nerava. Zearalenon, osim estrogenog, odgođenog djelovanja, ima i direktni neposredni efekt. Brzi, neposredni efekt proizlazi iz njegovog djelovanja na membranske receptore.

ANU BiH АНУ БиХ

U V O D

Zearalenon je fuzariamikotoksin (F2), koji ima pretežno djelovanje na organe genitourinarnog trakta. Rijetka je prilika da se djelovanje mikotoksina može ispitivati na humanim izoliranim organima iz genitourinarnog trakta. Takva mogućnost postoji ako se dobije komadić humanog uretera zdravog davaoca prilikom transplantacije bubrega. (K a p i ć et al., 1990; H u k o v i ć, 1991). Uticaj mikotoksina, posebno zearalenona, je ispitivan na životinjskim model-sistemima. (H u k o v i ć, 1991).

Zearalenon djeluje estrogeno. Kao mikotoksin ima ekonomsko i medicinsko značenje. Spada među mikotoksine koji stvaraju najviše problema u našoj zemlji (B o č a r o v - S t a n č i ć et al., 1986). Medicinsko mu je značenje toksikološko i farmakoterapijsko. Kao toksin dolazi u obzir u humanoj medicini u vezi sa ishranom, a kao farmakoterapeutik dolazi u obzir njegov sintetski analog zearanol koji je četiri puta djelotvorniji od zearalenona (R e y n o l d s, 1989; *Task Force Report*, 116, 1989). Upotrebljava se kao estrogen, anabolik i kancerostatik kod adenoma prostate.

Izrada ovog rada je omogućena od strane Javnog fonda za nauku BiH preko Društvenog cilja 14.

Cilj ovog rada je pokazati efekt zearalenona na izolovanom humanom ureteru dobivenom od zdravog donora bubrega. Zadatak je stimulirati motorne nerve izolovanog uretera, dodavati zearalenon u raznim koncentracijama i registrovati modificirajući efekt mikotoksina na izazvanim kontrakcijama.

MATERIJAL I METODE

Za vrijeme transplantacije bubrega u Zavodu za transplantaciju organa u Sarajevu potrebno je skratiti ureter većeg davaoca manjem primaocu. Tom prilikom se odreže komad uretera da se smanji opasnost od presavijanja i eventualnog začepljena. Taj komadić uretera se odbacuje. Umjesto da se taj komadić odbaci, može se dati u laboratorij da posluži za eksperimente na izoliranim humanim organima. Upotreba takvog izoliranog zdravog humanog tkiva nema nikakve etičke zapreke, jer se radi o tkivu koje se inače odbacuje.

U laboratoriji se dobije komadić uretera veličine 1-1,5 cm, koji je jako kontrahiran. Ureter se pažljivo fiksira u posudu za izolirane organe i poveže sa izometrijskim transducerom. Ureter se suspendira u posudu za izolirane organe koja sadrži 20 ml Tyrodeove otopine zagrijane na 32°C i aerirane kisikom. U lumen se uvede platinska elektroda za transmuralnu stimulaciju. Stimulira se svake minute u trajanju od jedne sekunde sa sljedećim električnim parametrima: 10 Hz, 1 mS, 10 mA. Posuda se više puta ispire tokom adaptacije uretera i njegove relaksacije. Relaksaciju treba nekada čekati više sati.

Nakon relaksacije organa, počne se sa električnom stimulacijom i registracijom izometrijskih kontrakcija. Pošto se dobiju kontrolne kontrakcije, injicira se zearalenon. Zearalenon je netopiv u vodi, pa se prvo otapa u propilenglikolu. Injicira se 0,2 ml, a u tom volumenu je tolika koncentracija da u posudi bude 12,5, 25 ili 50 μg/ml. Zearalenon se ostavlja u posudi do 10 min, posuda se ponovo ispire i registruju kontrakcije nakon ispiranja.

Analiza efekta se vrši tako da se uporeduje visina kontrakcija, prije, za vrijeme i poslije zearalenona. Promatra se promjena visine izazvanih kontrakcija i bazalne linije. Ukoliko se mjeri visina kontrakcija od kontrolne bazalne linije do vrha kontrakcije, onda se dobije tzv. apsolutna visina, a ako se mjeri od promijenjene bazalne linije, onda se dobije relativna visina kontrakcija.

REZULTATI

Efekt stimulacije unutrašnjih nerava humanog uretera

Jednakomjerni električni nadražaji u jednominutnim intervalima izazivaju konstantne visine kontrakcija izolovanog humanog uretera. Nakon 100-200 izazvanih kontrakcija počinju ispadati pojedine kontrakcije, mada im visina nije bitno promijenjena. Nakon ispiranja posude, događa se ponekad da se izazove kontrak-

cija koja nije u direktnoj vezi sa stimulusom. Ovakve izazvane reakcije uretera, izometrijske kontrakcije, pogodne su za analizu djelovanja zearalenona.

Efekti zearalenona na izoliranom humanom ureteru

Zearalenon, ovisno od doze, djeluje povećavajući efekt stimulacije nerava. Isto tako djeluje povećavajući efekt dodatnog acetilholina.

Zearalenon u koncentraciji od 12,5 μg/ml sasvim malo povećava efekt stimulacije endogenih nerava. U većim koncentracijama efekt zearalenona je veći. Nakon ispiranja, povećane kontrakcije se sporo vraćaju prema kontrolnim vrijednostima. Davanje vehikuluma u istoj dozi ne mijenja reakcije izolovanog humanog uretera.

DISKUSIJA

Zearalenon povećava efekt stimulacije endogenih nerava izolovanog humanog uretera. Povećanje je tim veće što je veća doza, tj. postoji odnos između doze i reakcije. Nakon ispiranja zearalenona, kontrakcije se vraćaju na kontrolni nivo, što znači da se radi o efektu zearlenona.

Zearalenon je mikotoksin koji ima estrogeno djelovanje, ali koje se manifestira nakon nekoliko sati. Brzo djelovanje pokazano u ovom radu je vjerovatno posljedica djelovanja na membranske receptore. Zearalenon može doći u organizam čovjeka iz hrane. Prisutnost mikotoksina u hrani životinja i ljudi je dokazana. (Ožegović et al., 1986; Ožegović i Hlubna, 1977; Hlubna i Ožegović, 1986). Pregled o opasnosti zearalenona za ljudsko zdravlje izradila je grupa kanadskih autora (Kuiper-Goodman et al., 1987). Radi se o estrogenom i kancerogenom djelovanju, od čega ovo poslednje može biti rezultat estrogenog djelovanja. Sa druge strane estrogeni, a među njima zearalenol, mogu djelovati u terapiji kao kancerostatici samo kod tumora prostate.

Zearalenon, estrogeni mikotoksin, djeluje odgođeno, posredno, estrogeno, ali ima i direktno, neposredno i brzo djelovanje. Pomenuto brzo djelovanje odnosi se na povećanje efekta stimulacije izolovanog humanog uretera. Spada u mikotoksine za koje se traže nova istraživanja (Hesseltine, 1986). Za sada mu se pripisuju ekonomski značaj, a u budućnosti će imati sve već ekološki i medicinski značaj.

THE EFFECT OF ZEARALENONE ON THE ISOLATED HUMAN URETER

Summary

Zearalenon was injected in the isolated organ bath containing isolated and transmuraly stimulated human ureter. Zearalenon increased the effect of the intrinsic nerve stimulation.

LITERATURA

Bocarov-Stančić, A., Muntañola-Cvetković, M. i Oberan, Lj. (1986): *Sposobnost raznih izolata Fuzarium graminearum za biosintezu zearalenona pod određenim laboratorijskim uslovima.* Zbornik radova Drugog simpozija o mikotoksinima. Posebna izdanja, ANUBiH, 80, 105-119.

Hesseltine, C. W. (1986): *Global significance of mycotoxins.* Str. 1-8. U: Steyn, P. S. and Vieggaar, R. (ed.): Mycotoxins and phycotoxins. Elsevier, Amsterdam.

Hlubna, D. i Ožegović, L. (1986): *Rezultati istraživanja mikotoksina (Aflatoksin B_1, ohratoksin A i zearalenona) u Bosni i Hercegovini.* Zbornik radova Drugog simpozija o mikotoksinima. Posebna izdanja, ANUBiH, 80, 65-71.

Huković, N. (1991): *Uticaj zearalenona na glatkomišićne organe genito-urinarnog trakta in-vitro.* Zbornik radova IV simpozija o mikotoksinima. Posebna izdanja, ANUBiH CIII, Odjaljenje medicinskih nauka, knj. 17, str. 103-108..

Kapić, E., Mulabegović, N., Raiman, I., Potkonjak, D., Bošković, S. and Huković, S. (1990): *The isolated human ureter as a model-system in pharmacology.* Iugosl. Physiol Pharmacol. Acta, 25, 123-126.

Kuipper-Goodman, T., Scott, P. M. and Watanabe, H. (1987): *Risk assesment of mycotoxin zearalenon.* Reg. Toxicol. Pharmacol., 7, 253-306.

Ožegović, L. i Hlubna, D. (1977): *Plijesni i njihovi toksini u hrani ljudi i životinja.* Izolati. Veterinaria XXVI, 2-3, 183-188.

Ožegović, L., Šola, J. Hadžiabdić, E. (1986): *Mikroflora i broj spora plijesni u gramu hrane u smjesama za perad i ekonomičnost u proizvodnji u peradarstvu.* Zbornik radova Drugog simpozija o mikotoksinima. Posebna izdanja, ANUBiH, 80, 59-65.

Reynolds, J. E. E. (1989): *Martindale, The extra pharmacopoea,* 29 izdanje, The pharmaceutical press, London.

Cast Report, 116 (1989): *Mycotoxins economic and health risks.* Council for agricultural sciences and technology.