

ETIOPATOGENIA SILICOZEI

I. Szabo

Silicoza este o boala profesionala foarte gravă și irecventă. Prin faptul că e progresivă, ireversibilă, exercită o influență adincă asupra reactivității organismului și cauzează complicații grave, această afecțiune duce la scăderea și apoi la pierderea definitivă a capacității de muncă.

Silicoza este cauzată de inhalarea pulberilor care conțin cuarț. Prin urmare etiologia organismului silicotic ridică o serie de probleme neelucidate încă. Iată câteva din particularitățile silicozei: nu există un paralelism nici între intensitatea expunerii la pulberi și morbiditate și nici între gravitatea simptomelor clinice și aspectul radiologic, pe de o parte și capacitatea funcțională pe de alta. Perioada de latență a bolii este extrem de lungă. Raportul dintre intensitatea expunerii la pulberi și evoluția bolii nu este încă lămurit, dat fiind că unii dintre muncitorii care lucrează în același mediu se îmbolnăvesc, iar alții nu. La unii muncitori se dezvoltă o formă gravă după o expunere relativ scurtă, în timp ce la alții nu se observă nici chiar o formă ușoară a maladiei.

Dupa cum am spus, silicoza este o îmbolnăvire progresivă și ireversibilă. Aceste caractere ale ei arata că în patogenia maladiei intervin factori speciali. Azi nu mai considerăm silicoza drept o leziune care interesează numai plămîni sau o simplă consecință directă, de natura mecanică, a modificărilor morfologice, ci o apreciem ca o boala care influențează toate funcțiile în ansamblul și unitatea lor. Această concepție funcțională ne va permite să dăm o interpretare justă datelor clinice și experimentale privitoare la patogenia și patofiziologia silicozei, făcînd posibilă în același timp elaborarea unor metode de diagnostic precoce, de profilaxie și de tratament.

Prima ipoteză referitoare la patogenia silicozei consideră că procesul silicotic este provocat de pulberile de cuarț prin acțiunea lor mecanică: țesutul pulmonar, din cauza mișcărilor respiratoare, este lezat de colțurile ascuțite și de marginile tăioase ale cristalelor dur. Astfel procesul silicotic nu ar fi decât o banală reacție de corp străin. *Teoria mecanică* este însă infirmată de numeroase observații, și de aceea prezintă astăzi numai un interes istoric.

Polivrit *teoriei solubilității* paberile de cuarț își exercită acțiunea dăunătoare asupra țesutului prin faptul că, în prezența umorilor tisulare se pun în libertate produși toxici, care provoacă alterații histopatologice caracteristice. Argumentul principal în sprijinul acestei supozitii îl constituie experiența făcută de *Gjye* și *Kettle* care prin injecție subcutanată de acid silicic au reușit să provoace infiltrații și necroze. *Gordenskaia* (1951) injectând șobolanilor pe cale intratraheală acid silicic coloidal a observat mai târziu alterații asemănătoare cu nodulii silicotici. *Dejkov* și *Vigdorik* sînt de asemenea adepți ai teoriei solubilității.

Se pune însă întrebarea, dacă în organism poate să apară in vivo acid silicic coloidal din cuarț. Se știe că pentru producerea unei soluții coloidale este nevoie de o concentrație mai mare de 10 mg%, ceea ce în organism este aproape imposibil. În ciuda acestui fapt numeroși cercetători cred că nu este exclusă prezența soluției coloidale în țesuturile silicotice.

Acidul silicic coloidal este capabil să exercite o acțiune biologică foarte marcată. Se cunoaște încă de mult timp particularitatea lui de a precipita proteinele: acest efect al soluției se intensifică paralel cu îmbatrînirea, respectiv cu procesul de polimerizare. Acidul silicic monomeric nu influențează proteinele. În cursul experiențelor noastre am dovedit că acidul silicic coloidal și SiO_2 amorf denaturează proteinele, glicoproteinele și lipoproteinele serice in vitro, modifică unele însușiri specifice ale proteinelor prin faptul că afectează anticorpii (hemolizinele), factorii de coagulare sanguină (protrombina, proaccelerina, proconvertina) și feruștii (colmesteraza specifică și mepesicina) (*Szabó, Moln, Nemes, Szilagyi*). Pentru cunoașterea mecanismului de acțiune al acidului silicic sînt importante acele experiențe care au pus în evidență că in vitro acest acid inhibează respirația tisulară, activitatea mitocondriilor și lezează mitocondriile.

În cursul cercetării mecanismelor de acțiune a acidului silicic a fost studiată și acțiunea exercitată de el asupra funcțiilor fiziologice. S-a constatat că acidul silicic coloidal mășorează tensiunea arterială, provoacă bronhoconstricție, paralizază mișcarea cililor vibratili, inhibează apariția edemului dextranic și intensifică permeabilitatea vasculară. *Antweiler* a dovedit că acțiunea farmacodinamică a acidului silicic crește proporțional cu gradul de polimerizare. Experiențele electuate de noi arată că instalarea diminuării tensiunii arteriale, ce se observă în urma administrării i. v. a acidului silicic coloidal, se datorește barajului hepatic. Această reacție nu este influențată de medicamentele care își exercită efectul asupra sistemului nervos vegetativ (*Szabó, Demeter*).

Teoria solubilității se bazează pe un număr foarte mare de date experimentale și explică numeroase laturi ale modului de acțiune a pulberilor de cuarț. Din aceasta cauza ea are mulți adepți, fiind în general acceptată. Trebuie să menționăm însă că teoria solubilității nu luminează totuși în mod convingător unele aspecte ale patogeniei leziunilor silicotice și că există o mulțime de fapte care nu pot fi încadrate în această teorie. Iusuși *King*, unul dintre reprezentanții ei, a arătat încă în 1947, cîteva din punctele vulnerabile ale acestei teorii. Astfel efectul fibrogen al diureticilor roci de SiO_2 nu este proporțional cu solubilitatea lor. Opalul care e SiO_2 amorf, deși este mai ușor solubil decât cuarțul, nu are efect fibrogen. Acțiunea SiO_2 ușor solubil nu este de lungă durată, deoarece particulele dizolvate se difuzează repede, avînd în consecință o acțiune minimă de deposit. Acest fapt este ilustrat și de experiențele care demonstrează că acidul silicic coloidal și bioxidul de siliciu dotat cu un înalt grad de dispersie (aerosol) au o acțiune toxică puternică, provocînd nevroză locală, țară a fi însă capabile să cauzeze alterații silicotice tipice, ele posedă o acțiune fibrogenă slabă și de scurtă durată. *Schlipkötter* a constatat că formarea silicozei implica două condiții importante: reacția de corp străin, însoțită de o mobilizare celulară și o mare concentrație locală de acid silicic. Prezența pulberilor de cuarț printre țesuturi asigură ambele condiții.

Helferian a fost primul care în 1935 a presupus ca acțiunea fibrogenă a cuarțului este în corelație cu structura sa cristalină, formulând ipoteza ca activitatea biologică depinde de valențele nesaturate ale *suprafeței cristalelor*.

Jäger susține că radicalii activi ai moleculelor de proteine, situați la intervale egale, se așează în spațiu datorită adsorbției, corespunzător perioadelor cristalului de cuarț, fenomen pe care autorul îl compară cu raportul de tip nasture butoniera. Între proteină și cuarț nu are loc o reacție chimică propriu-zisă, dar molecula proteică se reorganizează potrivit periodicității valențelor libere de pe cristal în sensul că, catenele peptidice se așează paralel unele față de altele. Între aceste catene se realizează legături strânse prin punți de H, astfel încât proteina dobândește o structură fibrilară (teoria de matrice, matricială). Schimbarea structurală a moleculei proteice este însoțită de modificarea proprietăților ei fizico-chimice, constatându-se o stabilitate și rezistență mai mare față de acțiunea fermenților. Prin urmare cuarțul intra în reacție cu proteinele din organism, fără să treacă în soluție. Recent Jäger a formulat ipoteza că în ultima fază a acestei reacții, stratul superficial al cristalului de cuarț legat de proteină, se desprinde sub formă de complex de proteină și acid silicic, suprafața proaspătă de cristal fiind capabilă să adsorbă alte molecule de proteine. Proteinele modificate în urma acțiunii cuarțului pot servi drept matrice pentru proteinele native astfel încât procesul de denaturare devine din ce în ce mai întins.

Charbonier și colab. au examinat efectul fibrogen al unor substanțe dierite din punct de vedere chimic, dar cu o structură cristalină asemănătoare. Pe baza experiențelor efectuate, acești autori au constatat următoarele: structura cristalină sauzara nu este suficientă pentru determinarea acțiunii fibrogene, întrucât și proprietățile chimice au un anumit rol din acest punct de vedere. Dacă pulberile sînt nocive prin compoziția lor chimică, o structură cristalină corespunzătoare poate intensifica această acțiune.

În 1916 *Lelicogna* a emis ipoteza că efectul fibrogen al cuarțului ar fi în legătură cu proprietățile sale *piezoelectrice*. *Evans* și *Zeit* susțin că pulberile de cuarț aflate în plămîni, ajungînd într-un câmp electric variabil, produs de curenții de acțiune ai organelor toracice, de factori meteorologici, de explozii în mine, vor suferi anumite deformări, exercitînd prin aceasta o acțiune mecanică asupra țesutului pulmonar. Mișcările respiratoare, tusea, modificările circulației sanguine etc. constituie factori cu efect mecanic. Ca urmare a piezoelectricității, moleculele proteice se localizează linear de-a lungul liniilor de forță electrice, fapt care favorizează efectul fibrogen.

Evans aduce în sprijinul teoriei sale următoarele observații: capacitatea de a provoca fibroza o au numai pulberile minerale care formează cristale asimetrice, cu proprietăți piezoelectrice, ca de exemplu cuarțul, turmalina, berlinita (ortofosfatul de aluminiu), în timp ce substanțele care nu posedă aceste calități, ca praful de silica, cuarțul topit, bioxidul de siliciu amorfi și carbonul nu cauzează decît o reacție banală de corp străin. Alți autori nu au găsit nici un paralelism între piezoelectricitatea cristalelor și efectul silicogen și de aceea contestă rolul piezoelectricității în etiopatogenia silicozei.

Potrivit altei teorii, *sericita*, prin acțiunea ei, contribuie la apariția silicozei.

Teoriile pe care le-am trecut în revistă se referă numai la acțiunea locală directă a bioxidului de siliciu și nu pun în evidență etapele următoare ale proceselor tisulare și ale evoluției afecțiunii. Ele nu încearcă să dea un răspuns la problema receptivității față de silicoza, ocupîndu-se numai de unele particularități parțiale ale acțiunii directe. Toamna de aceea numeroși autori consideră că în interacțiunea ce există între cuarț și țesuturi intervin concomitent mai mulți factori foarte variați.

Uspenski, Grunspan, Senkevici și Ghelton au arătat că sub acțiunea prafului de cuarț, în țesuturi se pune în libertate histamina, dar acest fapt nu este urmat de apariția unei cantități corespunzătoare de histaminaza. Histamina provoacă în plămîni tulburări de circulație, spasme bronhice, tumefierea septurilor interalveolare, ceea ce duce la anoxie locală, la tulburări ale schimbului gazos, punînd astfel bazele fibrozei.

l'spenski ca și *Lupu* și colaboratorii au dovedit experimental că histamina administrată intratraheal este capabilă să cauzeze o fibroză pulmonară gravă.

Vigdorick, Barhad, Vlad și *Dron* au elaborat teoria *proteinogenă* a silicozei, care subliniază importanța denaturării proteice.

O teorie recentă referitoare la etiopatogenia silicozei este aceea de *autoimunizare*, care încearcă să dea o sinteză mai cuprinzătoare și să rezolve numeroase probleme neelucidate în legătură cu etiopatogenia afecțiunii. Esențialul bolilor de autoimunizare constă în faptul că în anumite condiții organismul produce autoanticorpi față de propriile sale substanțe, care se comportă ca autoantigene. Acești anticorpi alterează țesuturile care conțin antigenele respective. Rolul autoimunizării în patogenia silicozei a fost presupus pe baza unor cercetări experimentale și observații clinice.

Un argument hotărît care pledează pentru natura autoagresivă a unei afecțiuni este punerea în evidență a autoantigenului și a autoanticorpului, precum și reproducerea experimentală a bolii prin administrarea anticorpilor specifici. Alte particularități caracteristice ale acestor îmbolnăviri sînt creșterea titrului de crioaglutinine, înmulțirea gamma și beta-globulinelor, activarea sistemului reticulo-endotelial, sennele unei destrucții tisulare, caracterul cronic și progresiv al afecțiunii precum și efectul favorabil al cortizonului și ACTH-ului.

Dacă fenomenele enumerate mai sus le raportăm la silicoză, putem constata următoarele:

În anul 1954 au început să fie studiate proprietățile antigenice ale prafului de cuarț, ale acidului silicic și ale proteinelor, respectiv țesuturilor afectate de aceste substanțe precum și producerea anticorpilor corespunzători. Unii autori au pus în evidență în serul bolnavilor de silicoză și al animalelor tratate cu pulbere de cuarț prezența unor anticorpi care aglutinează suspensiile de cuarț. Alți autori însă, efectuînd experiențe asemănătoare au ajuns la rezultate negative. În cursul experiențelor noastre am administrat cobailor ser sanguin homolog tratat cu acid silicic, încercînd apoi să provocăm la aceste animale o reacție anafilactică *in vivo* și *in vitro*, (nomenclatură *Schultz Dale*, precum și fenomenul *Arthus*), prin utilizarea serului homolog amestecat cu acid silicic. Nu am observat în nici unul din cazuri o reacție pozitivă. Rezultă prin urmare că potrivit datelor înșirate nu se poate pune cu certitudine în evidență prezența autoantigenelor și anticorpilor. (*Szabó, Metz, Nagy*).

Kálmán a provocat leziuni tisulare silicotice prin transferare de anticorp. Injectînd la șobolani ser de iepuri imunizați cu extract de țesut pulmonar obținut de la șobolani silicotici și normali, a observat o infiltrație celulară și înmulțirea fibrelor colagene în plămîni. *Kálmán* presupune că anticorpii introduși se leagă în mare parte de țesutul pulmonar și că leziunile tisulare sînt cauzate de reacția antigen-anticorp desfășurată la acest nivel.

Saita și *Arrigoni-Martelli* au observat în sîngele bolnavilor silicotici o înmulțire a aglutininelor reci. În experiențele noastre am determinat aglutininile reci în serul a 40 mîneri examinați, observînd în majoritatea cazurilor un titru crescut. (*Hadi Nagy, Szabó, Lapohos, Gridneva*). Considerăm important faptul că și în sîngele numerilor nesilicotici, expuși prafului, cantitatea de aglutinine reci a fost mai mare. Acest fapt poate servi la punerea în evidență a predispoziției față de boală sau la elaborarea unei metode de ajutorul căreia să se poată stabili faza precoce a afecțiunii. În experiențe efectuate pe animale, nu am reușit ca prin administrare de acid silicic sau SiO_2 amorf să provocăm o creștere a cantității de aglutinine reci, dar la 4 luni după injectarea prafului de cuarț am observat o anumită creștere a titrului. (*Szabó, Lapohos, Gridneva, Nagy*).

Disproteinemia silicotică care a fost mult studiată corespunde tabloului proteic observat în bolile colagenului și în stările de autoimunizare. În silicoze fără complicații cel mai caracteristic semn îl constituie înmulțirea gamaglobulinelor, fenomen proporțional cu gravitatea și progresivitatea bolii. Cele mai mari valori le-am observat în silicozele cu evoluție rapidă. Concomitent s-au înmulțit și fracțiunile gama ale glicoproteinelor. Hiper-gamaglobulinemie am observat și la animalele tratate cu acid silicic și SiO_2 amorf.

Afii în silicoza profesională cit și în cea experimentală se observă semne histologice marcate ale activității sistemului reticulo-endotelial. Pe locul unde se produce acțiunea prafului de cuarț (în cazul silicozei clinice în plămîni) se înmulțesc celulele plasmatiche, limfocitele, macrofagii și histiocitele. Afii tabloul histologic al splinei, ficatului, ganglionilor limfatici și al măduvei spinării cit și structura moriologică a conținutului vezicii cantaridinice indică activarea generală a sistemului reticulo-endotelial.

Silicoza este un proces progresiv care se intensifică și după încetarea inhalării pulberilor de cuarț. Acest fapt se explică printr-o reacție în lanț patologică în care autoimunizarea are desigur o importanță centrală. Aceasta este deosebirea dintre fibroza cauzată de praful de cuarț și fibrozele provocate de pulberi inerte, dat fiind că ultimele, odată cu formarea țesutului cicatricial fibros ajung într-o fază definitivă de acalmie.

În silicoza experimentală administrarea de ACTH și hormoni glicocorticoizi împiedică dezvoltarea fibrozei. Cercetările noastre arată că disproteinemia provocată cu acid silicic este mai moderată la animalele tratate cu corticoizi (Szabó, Módy, Demeter, Székely, Dengl, Szondi). Unii autori au observat efectul favorabil al corticoterapiei și în silicoza clinică.

Potrivit părerii lui *Vigliani*, *Pernis* și colaboratori, natura autoagresiva a silicozei este dovedită și de compoziția hialinului silicotic. Acești autori au constatat că în hialinul silicotic există colagea în proporție de 40%, restul conținutului proteinic fiind format din globuline. Proteina existentă în hialin conține în proporție de 8% hidrați de carbon și 20% lipide. Compoziția ei se deosebește de cea a celorlalte hialinuri, prezentînd în schimb o asemănare foarte pronunțată cu amiloidul carnea și se atribuie de asemenea o origine imunobiologică. Acești autori au exaninat conținutul în anticorpi al serului de iepuri imunizați cu homogenizat din țesutul pulmonar al oamenilor bolnavi de silicoză, utilizînd metoda de difuzare pe geloză. Antiserul a intrat în reacție de imunitate specifică cu serul de om normal. Nu a fost observată decit o singură linie de precipitare între fracțiunile beta și gamaglobulinice. Aceasta înseamnă că o mare parte a proteinelor hialinice este formată din globuline care în cursul electroforezei migrează între beta și gamaglobuline. Autorii susțin că globulinele se depun în țesutul pulmonar ca urmare a precipitării ce survine datorită reacției antigen-anticorp.

Vigliani și colab. sînt de părere că mecanismul autoimunizării este confirmat și de faptul că în experiențele efectuate pe animale sînt necesare cel puțin 40 de zile pentru apariția hialinului silicotic. Acest interval de timp corespunde duratei producerii de anticorpi și a reacției antigen-anticorp.

Studiînd histogeneza granulomului silicotic, *Vigliani* și colaboratori au făcut constatări noi în legătură cu autoimunizarea silicoticilor. Ei susțin că teoretic SiO₂ poate să-și exercite efectul antigenic asupra organismului în mai multe feluri, ceea ce înseamnă că poate să producă autoantigen pe mai multe cai: 1. cristalinul de cuarț sau acidul silicic ce rezultă din el poate exercita singur acțiune antigenică; 2. praful de cuarț acționînd asupra proteinelor tisulare poate să provoace producerea de autoantigen datorită simplei adsorbției sau adsorbției și denaturării proteince; 3. ca adjuvant poate să intensifice efectul antigenelor, adică împreună cu antigenele bacilului Koch își sprijină reciproc acțiunea; 4. poate să pună în libertate autoantigene ca urmare a reacției tisulare locale în același fel ca și antigenele precipitate.

În studiile lor recente autorii italieni adoptă cea de a patra posibilitate. Ei au constatat că după degenerarea și pierrea macrofagilor încorporați în praful de cuarț, se înmulțesc celulele plasmatiche, fibroblaștii și mastocitele. Fagocitoza pulberilor neutre nu este urmată de dezagregarea macrofagilor și de apariția coroanei plasmocitare celulare. Date fiind aceste constatări autori presupun că ar exista o corelație între alterarea macrofagilor și mobilizarea sistemului reticulo-endotelial. Ei cred că din macrofagi se pune în libertate o substanță care, pe de o parte activează celulele plasmatiche, iar pe de altă parte provoacă o proliferare fibroblastică. Celulele plasmatiche din granulomul de cuarț sînt identice din punct de vedere moriologic, histochimic și al colorației, cu elementele ce apar sub acțiunea antigenelor cărora li se atribuie rolul de a produce gamaglobuline și anticorpi. Se poate presupune că o mare parte din hialinul silicotic conținînd gamaglobuline este produsul celulelor plasmatiche. Pulberea de tridimit ener-

gic activă și cuarțul călit cu acid fluorhidric provoacă o proliferare plasmocitară foarte rapidă și accentuată, însoțită de o producere rapidă de hialin. Pulberile inactice nu au această proprietate.

Principiul activ din macrofagele degradate stimulează mastocitele să-și părăsească granulele cu conținut de heparina. Aceste granule sînt preluate de fibrocite fiind utilizate la producerea substanței fundamentale a țesutului conjunctiv. În ceea ce privește substanța macrofagelor s-a stabilit că ea are numeroase trăsături comune cu endotoxinele lipopolizaharidice ale unor bacterii, care își exercită acțiunea în același mod asupra celulelor plasmactice și fibroblastilor.

Multe aspecte ale etiopatogenei de autoimunizare a silicozei își așteaptă încă elucidarea, dar trebuie să menționăm că această teorie, care scoate în evidență rolul organismului și ia în considerare reactivitatea întregului organism, a reușit să dea chiar unele soluții încurajatoare în numeroase probleme. Astfel receptivitatea față de silicoza poate fi pusă în dependență de deosebirile manifestate în reactivitatea alergică.

Teoria autoimunizării pune într-o nouă lumină raportul dintre tuberculoză și silicoză, în sensul că tuberculoza influențează apariția și evoluția silicozei în timp ce silicoza predispozează la tuberculoză. Tuberculoza este cea mai frecventă și gravă complicație a silicozei. *Ickert* și *Poliard* susțin că silicoza se dezvoltă numai în acele organisme care au fost în prealabil infectate de tuberculoză, rezultă prin urmare că silicoza nu există fără tuberculoza (teoria infecției). Alți autori afirmă că la persoanele expuse acțiunii nocive a pulberilor, procesul pulmonar specific duce la apariția unei pneumoconioze confluențe. *Wassermann* și colab. explică acest fapt prin aceea că în țesutul pulmonar inflammat se acumulează mai mult praf de cîl în țesutul normal.

Se știe că injectarea de micobacterii omorîte crește reactivitatea imunobiologică a organismului. Această observație constituie baza utilizării adjuvantului Freund. În lumina teoriei autoimunizării bacilii tuberculoși favorizează imunizarea în același iel ca adjuvantul Freund, stimulînd prin aceasta dezvoltarea procesului silicotic.

Mai demult predispoziția accentuată a silicoticilor față de tuberculoză a fost explicată prin acțiunea directă exercitată de acidul silicic asupra bacteriilor, prin distrugerea mecanică a țesutului pulmonar etc. Potrivit concepției funcționale, apariția tuberculozei și a altor infecții nespecifice este favorizată de diminuarea rezistenței organismului. Modificarea rezistenței este confirmată de acele experiențe în care a fost pusă în evidență modificarea proceselor imunobiologice și a reactivității alergice a bolnavilor silicotici și a animalelor tratate cu compuși de siliciu.

Colinet și *Caplan* susțin că la bolnavii reumaticei silicoza îmbracă o formă deosebit de gravă (sindromul lui Colinet-Caplan). Și acest fapt poate fi în legătură cu modificarea reactivității imunobiologice, intrucî în etiopatogenia reumatismului starea alergică a organismului are o importanță hotărîtoare.



Ca urmare a silicozei se constată o modificare mai mult sau mai puțin accentuată a tuturor activităților biologice și survin tulburări în procesele metabolismului. Afecțiunea atinge deci întreg organismul, fapt care indică participarea sistemului neuro-endocrin.

Rolul sistemului nervos în apariția și evoluția silicozei a fost studiat de cercetători romini și sovietici. Dereglarea activității centrilor corticali și subcorticali este confirmată de numeroase observații. *Lupu* și *Velican* susțin că modificarea dinamicii centrilor corticali și subcorticali atrage după sine insuficiența proceselor fiziologice de combatere a prafului. Aceasta insuficiență datorită unor reacții necorespunzătoare favorizează apariția pneumoconiozelor. Acești autori au influențat prin metoda reflexelor condiționate lagocitoza pulberilor și fibroza. Experiențele lui *Duykov* arată că praful de cuarț injectat concomitent cu novocaina provoacă o fibroză mai ușoară. Și acest fapt dovedește că sistemul nervos are rol în apariția procesului tisular.



Cercetările silicotice se deslășoară pe scara mondială. Cu toate acestea, așa cum rezultă și din datele enumerate de noi, elucidarea etiopatogenei silicozei în timpva difi-

cultăți. Cei mai mulți dintre cercetătorii care se ocupă de această problemă și-au concentrat atenția mai cu seamă asupra studierii efectului direct local al SiO_2 . Abia în ultimele decenii, depășindu-se limitele concepției localiciste, a început să fie studiată pe lângă agentul patogen și reactivitatea organismului. Această orientare ne va apropia mai mult de lămurirea etiopatogenei silicozei, ceea ce va face posibilă decelarea aiec-tului în faza ei preradiologică, ușurând în același timp elaborarea metodelor profilactice și terapeutice.

Sosit la redacție: 19 octombrie 1961.

Bibliografie la autor.