Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI XXXVII, knj. 14.

Stern, Pavao

1969

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/848a1209-c780-416e-9221-a562a7588361

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XXXVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 14.

Urednik

PAVEL ŠTERN,

redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

ANU BiH АНУ БиХ

SARAJEVO
1969

PAVEL ŠTERN, MIHA JAPELJ, BRANKO PAVLETIĆ

ZNAČENJE ZAMJENE ŽELJEZA I KOBALTA U NEKIM SPOJEVIMA NA NJIHOVA ANTIMALIGNA DJELOVANJA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 19. VI 1969. g.)

U jednom prijašnjem radu mi smo pokazali da Na-nitrofericijanid (NFeC) ima određena svojstva na rast malignih stanica[1]. Ova supstanca inhibira rast Ehrlich ascites karcinoma i na Yoshida sarkom. Isto tako NFeC pokazala se efektna kod leukemije miša Ly-1210. U tom istom radu mi smo mogli pokazati da kalium-ferocijanid i kalium-fericijanid su bez efekta na leukemiju miša Ly-1210[1]. Iz toga smo mogli pretpostaviti da vjerojatno nitro skupina u NFeC ima bitnu ulogu, budući da je Na-fericijaind bez efekta.

Iz tih razloga postavilo se pitanje koju ulogu kod NFeC ima željezo u njegovom antimalignom djelovanju. Nitro skupina, kako smo rekli, jeste od određene važnosti. Da bi ispitali značenje željeza mi smo u molekuli NFeC zamijenili željezo sa kobaltom. Poznato je da kobalt po svojim kemijskim i fizikalnim osobinama pokazuje velike sličnosti sa željezom i u Mendeljevom sistemu elemenata Fe i Co stoje jedan iza drugog. Ovu analizu bilo nam je utoliko lakše izvršiti što su derivati NFeC sa kobaltom već sintentizirani[2, 3]. Mi smo priredili natrijevu sol kobalt-nitrocijanida (NaCoC) i ispitali ovu supstancu na njeno antimaligno djelovanje.

METODA

Najprije smo ispitali podnošljivost NCoC. Pokazalo se da je LD_{50} za bijelog miša kod i. p. aplikacije oko 50 mg/kg.

NaCoC ispitali smo na tri vrste tumora i to na Ehrlich ascites karcinom i Ehrlich solidni karcinom[4]. Nadalje na sarkomu miša S—180 također[5] u ascitnoj i solidnoj formi i na leukemiji miša (soj DBA) Ly 1210[6]. Pokusi su vršeni maksimalno moguće sterilno kod svih vrsta presađivanja.

Zahvaljujemo Saveznom fondu za naučno-istraživački rad, Beograd, za materijalnu pomoć (Ugovor br. 1811).

Životinje su hranjene kolačićima »Kalinovica«, a vodu su pili ad libitum. Bijeli miševi (institutski soj) i crni miševi (DBA soj) oba spola bili su teški 20—25 g.

Ehrlich ascites tumor. Miš se dekapitira, fiksira na pluteno postolje, skine koža abdomena i sterilno punktira 5 ccm tumorske tečnosti kojoj se doda sterilne 5 ccm fiziološke otopine, dobro promućka. Od toga apalicira se 0,5 ccm i. p. zdravom mišu. Ta količina sadrži obično 400—500.000 karcinomatoznih stanica. Spontano vrijeme ugibanja ovih miševa je cca 10 dana. Promatra se vrijeme ugibanja kontrolnih i tretiranih miševa kao i rast ascitesa. Veličina tumora, odnosno količina ascitesa kontrolira se tako da se istarira komad vate, zatim se otvori abdomen i sa vatom pokupi sva tečnost iz peritonealne šupljine. Sve skupa se izvaga i dobije se tara vate. Tako dobijemo tačnu težinu tumorske tečnosti.

Ehrlich solidni karcinom. Mi smo solidni Ehrlichov karcinom proizveli sami, aplicirajući zdravom mišu ascites u mišić stražnje noge i to 0,5 ccm. Kada se razvio solidni tumor na nozi, a to je trajalo cca 6—7 dana ispreparirali smo tumorsko tkivo, zatim ga smljeli u tarioniku i na cca 3 g tumorskog tkiva dali 10 ccm sterilne fiziološke otopine. To se dobro promućka, zatim filtrira kroz gazu i od te tečnosti daje se 0,5 ccm i. m. Promatra se veličina tumora i vrijeme ugibanja. Rast tumora kontroliramo palpirajući jednom rukom tumor i uspoređujući ga sa standardnim kugljicama iz plexiglasa, na kojoj su označene veličine tumora u mm. Vrijeme ugibanja počinje 12—15 dana od presađivanja.

Sarkom miša (S—180). Tehnika presađivanja je potpuno ista kao što smo malo prije opisali za solidni karcinom Ehrlicha. Vrijeme ugibanja je 10—15 dana, a kriterij za antitumorozno djelovanje je također isti kao kod Ehrlichovog solidnog tumora.

Sarkom miša S—180 ascit. forma. Tehnika presađivanja i prosudivanje vrijednosti ispitivane supstance je ista kao kod opisanog Ehrlicih ascites karcinoma. Vrijeme ugibanja je cca 10—12 dana.

Limfatička leukemija miša (Ly 1210). Limfatičku leukemiju miša ispitivali smo na DBA sojevima (crni miševi). Sedmi dan nakon infekcije miš se žrtvuje, izvadi mu se slezene, razriba u tarioniku i doda nešto fiziološke otopine. Sad se izbroje leukemične stanice u komori za eritrocite. Iza toga se otopina sa malignim stanicama razredi do potrebne koncentracije i injicira i. p. mišu i promatra vrijeme ugibanja. Kontrole ugibaju 8—10 dan. Mi smo davali obično oko 1,200.000 stanica za čitavu životinju.

NaCoC davan je u dozi od 10 mg/kg i. p. kroz čitavo vrijeme eksperimenta. Supstanca se otapa tako da se najprije fino usitni i doda na 10 mg 2 ml propilenglikola i iza toga 8 ml H_2O. Kontrole su dobivali samo otapalo i. p. u istoj količini kao pokusne životinje.

REZULTATI

Tabela 1.

Vrsta tumora		Broj tretiranih životinja	Broj kontrolnih životinja	Doza mg/kg i. p.	Vrijeme ugibanja životinja	Vrijeme ugibanja kontrolnih životinja	Opaska
I	Ly-1210	26	20	10	1 8 dan 7 12 dan 7 16 dan 9 17 dan	svi uginuli 8—10 dana	
II	S-180 ascites	16	14	10	svi uginuli 10—12 dana	svi uginuli 10—12 dana	
III	S-180 solidni tumor	16	14	10	svi uginuli 10—15 dana	svi uginuli 10—15 dana	
IV	Ehrlich karcinom ascites	20	20	10	6 13 dan 10 15 „ 4 18 „	svi uginuli 9—10 dana	Abdomen tretiranih miševa jedva je vidljivo povećan za razliku od kontrolnih koji je bio ogroman
V	Ehrlichov carcinom solidni tumor	20	20	10	svi uginuli 12—15 dana	svi uginuli 12—15 dana	

Tabela II (formule)

$$Na\text{-}Fe(CN)_5NO$$
$$Na\text{-}Co(CN)_5NO$$
$$Na_3Fe(CN)_6$$

Kako se vidi iz priložene tabele NaCoC produžuje život leukemičkih miševa, kao i Ehrlich ascites karcinoma. Kod Ehrlich asc. karcinoma vidjelo se jasno da je tumor manji, odnosno da je manje ascitesa. Razlike

su bile očite, tako da se kod tretiranih miševa povećani abdomen jedva zapazio, pa nije bilo potrebno mjeriti direktno količinu ascitesa.

NaCoC bio je potpuno bez efekta kod Ehrlich solidnog karcinoma. kao i kod sarkoma miša S—180. bilo u ascitnoj ili solidnoj formi.

DISKUSIJA

Kako vidimo iz ovih rezultata NaCoC ima povoljan efekt na neke vrste tumora, kao i NFeC. Prema tome mislimo da možemo zaključiti da zamjena željeza u NFeC sa kobaltom ne mijenja njegov efekt na antitumorozno djelovanje. S druge strane već smo upozorili da Na-fericianid nema nikakvo djelovanje ni na jednu vrstu ispitanog tumora iz čega bi se vrlo vjerojatno moglo zaključiti da je u NFeC i u NaCoC nitro skupina od bitne važnosti.

ZAKLJUČAK

Pokazano je da Na-kobaltnitrocijanid ima slično antitumorozno djelovanje kao natrium-nitroferricianid. Iz toga se zaključuje da je za antimaligno djelovanje irelevantno u ovoj molekuli kobalt, odnosno željezo.

PAVEL ŠTERN, MIHA JAPELJ i BRANKO PAVLETIĆ

SIGNIFICANCE OF INTERCHANGE OF IRON AND COBALT IN SOME COMPOUNDS FOR THEIR ANTIMALIGNANT ACTION

SUMMARY

Sodium cobalt-nitrocyanide has been demonstrated to exert a similar anti-tumor action as sodium nitroferrocyanides. Thus it is concluded that antimalignant action does not depend on the presence of iron in the complex. On the ather hand, since sodium ferroxyanide has no effect it is highly probable that the presence of the nitro group is essential.

LITERATURA

1. P. Štern, R. Igić: »RADOVI« Akademije nauka BiH 34 31 (1967).

2. R. Nast, M. Rohmer: Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie, 285 271 (1956).

3. O. Bostrup, R. S. Tobias, S. Hutcheson, W. H. Englemann: Inorganice Syntheses 191

4. H. Loewenthal, G. Jahn: Ztschr. Krebsforsch. 37, 439 (1932).

5. J. Biesele, R. Berger, M. Clarke: Cancer Research 12, 399 (1952).

6. Law, L. W., T. B. Dunn, P. J. Boyle, H. J. Miller: J. Nat. Cancer Inst. 10, 179 (1949).