Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI XVII, knj. 8.

Sarvan, Milivoje

1961

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/72b6ee3f-05b9-4539-92a8-d16c7f00c036

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

NAUČNO DRUŠTVO NR BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 8.

ANU BiH АНУ БиХ

SARAJEVO

1961.

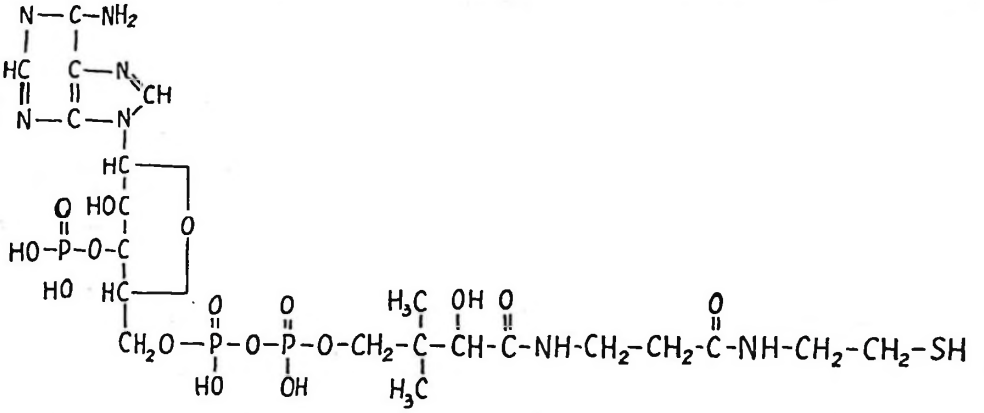
BOGDAN BOŠKOVIĆ, ŽELJKO FUKS I PAVAO ŠTERN

STUDIJA UTJECAJA 96 SPOJEVA IZ RAZLIČITIH FARMAKOLOŠKIH GRUPA NA ENCIMSKO ACILIRANJE AROMATSKIH AMINA IN VITRO*)

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 7. III 1961. g.)

Pri smanjenoj sintezi koencima A (CoA) usljed apantotenoze zapažene su, pored drugih simptoma (25), smetnje u detoksifikaciji sulfanilamida u jetri putem encimskog aciliranja (27). Očito je da su patološke promjene u metabolizmu, na koje se svi ovi simptomi mogu svesti, povezane svojom ovisnošću od CoA, tako da se utjecaj raznih farmaka na CoA, i putem njega na razne funkcije organizma, mogu studirati na sistemu sulfanilamid-acilaze.

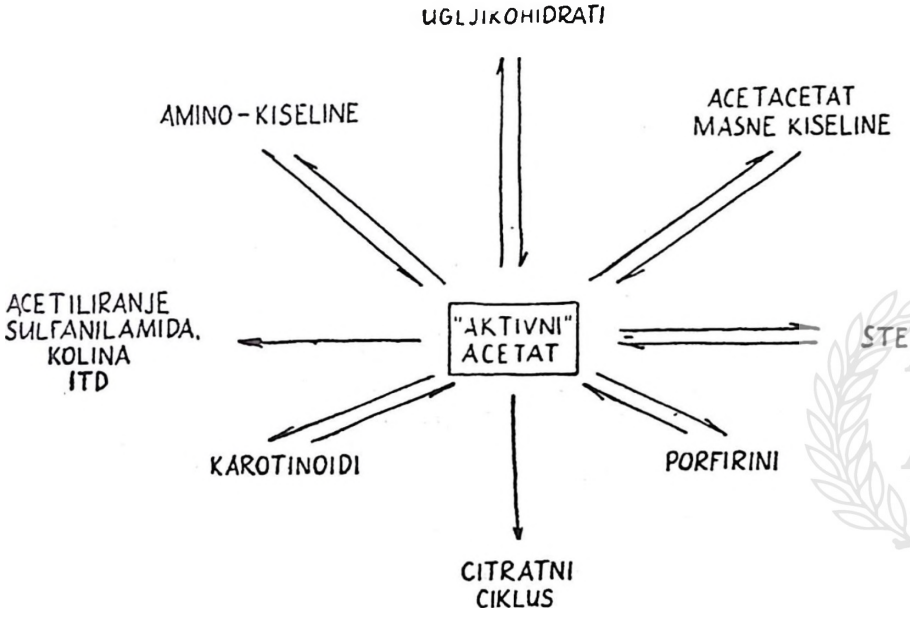
Godine 1945. otkrio je Lipmann (16) da u sistemu sulfanilamid-acilaze iz jetre goluba mora sudjelovati jedan neophodni dijalizabilni, termostabilni kofaktor. Gotovo istovremeno našli su Nachmansohn i Berman (25), te Feldberg i Mann (7) potrebu za sličnim kofaktorom u sistemu jedne druge acilaze, koja acetilira kolin u tkivu mozga. Ubrzo je utvrđeno da se u oba slučaja radi o jednom te istom kofaktoru (17). Lipmann je predložio da se on nazove koencim acilaza (koencim A, skraćeno CoA). Izolacija CoA iz kvasca (19), prečišćavanje tog produkta (2, 29) i studij njegove kemijske konstitucije (18, 28) pokazali su da je on dinukleotid fosforiliranog adenozin-difosfata, panteteina i cisteamina s jednom slobodnom terminalnom sulfhidrilskom grupacijom:



Sinteza ovog koencima vrši se u organizmu iz panteteina i adenozin-trifosfata (ATP) pomoću odgovarajućih encimskih sistema (26).

*) Komisiji za medicinsko naučno istraživanje DSNO Beograd, zahvaljujemo za materijalnu pomoć oko ovog rada.

Kaplan i Lipmann (14) i drugi autori (5) studirali su distribuciju CoA u tkivima raznih organizama i mikroorganizama i pri tom su našli da, vrlo vjerojatno, s v a k a živa ćelija sadrži CoA. Prema tome ova supstancija igra u n i v e r z a l n u ulogu u metabolizmu. U relativno kratkom periodu od nepunih 20 godina, koliko je proteklo od otkrića CoA, prikupljeno je ogromno mnoštvo podataka koji govore u prilog tom zaključku. Lynen sa svojom školom (22) pokazao je prvi da je »aktivni acetat«, aktivirana forma octene kiseline, koju je već ranije postulirao kao prenosnu formu acetilne grupacije (20), identičan s merkaptoacetilnim esterom CoA. Taj »aktivni acetat« je oblik u kom CoA sudjeluje u metabolizmu svih glavnih sastojaka žive materije. (Sl. 1)

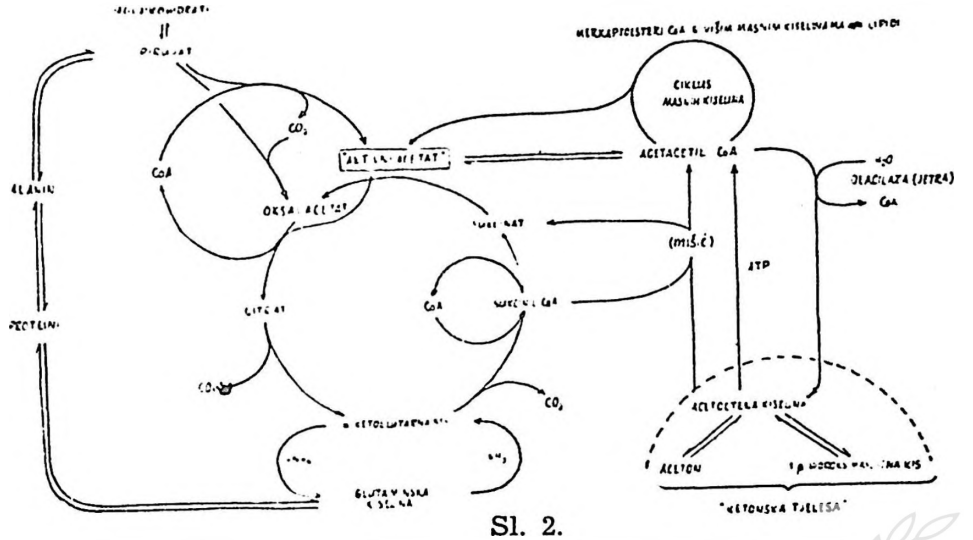


Sl. 1.
Centralni položaj »aktivnog acetata po Holzeru (13)

»Aktivni acetat« nije, međutim, jedini oblik u kom se susreće CoA, nego postoji čitav niz drugih merkaptoacilnih derivata, tako da se merkaptoesterski vez ističe kao naročita forma kemijskog vezivanja u metabolizmu. Utvrđeno je da merkaptoesterski vez pripada grupi tzv. visokoenergetskih vezova (21), koji predstavljaju rezervoare kemijske energije u životu ćelije.

Samo je po sebi razumljivo da tako značajan metabolit kao što je CoA mora biti jednako značajan na području patofiziologije. Već je uvodno istaknuto da je niz patoloških promjena zapažen pod uvjetima deficitarnog CoA, kao posljedica apantotenoza. Postoje, međutim, i druga oboljenja kod kojih poremećena funkcija CoA igra važnu ulogu, ali nije izazvana apantotenozom. Jedan od najboljih primjera za takvu relaciju CoA je dijabetes. Wieland (34) ističe da osnovni problem u patogenezi dijabetesa predstavlja insuficijencija oksalacetata, usljed čega je sprije-

čen normalni metabolizam »aktivnog acetata« u okviru citratnog ciklusa. Kako nema mogućnosti da se utroši na kondenzaciju s oksalacetatom, »aktivni acetat« se gomila u formi jednog drugog metabolita, acetacetil-CoA (Sl. 2). Cijepanje te supstancije u slobodni CoA i acetacetat nastaje



Sl. 2.

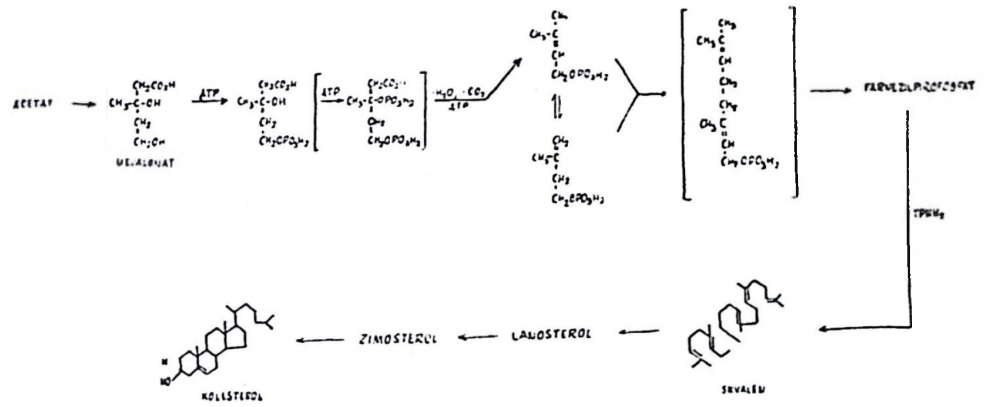
Uloga CoA u patološkom metabolizmu kod dijabetesa

prvo kod poznatih ketonskih tjelesa, koja su tipični produkti patološkog metabolizma kod dijabetesa. Deficit oksalacetata dovodi se u vezu s poremećenim metabolizmom piruvata, koji je kod dijabetesa također zapažen. No Wieland je mišljenja da su smetnje u metabolizmu piruvata sekundarna pojava, koja se u znatnijoj mjeri ističe tek u poodmaklim stadijima oboljenja, a primarnim uzrokom ovih smetnji smatra poremećeni citratni ciklus. To on tumači reduciranom sintezom raznih koencima potrebnih za sintezu piruvata, koja se koristi energijom oslobođenom u citratnom ciklusu. Najvažniji koencim za sintezu piruvata je kokarboksilaza, pa zbog toga ovaj autor misli da terapeutska primjena kokarboksilaze kod dijabetesa (23) ima racionalnog osnova. WIELAND nadalje citira niz autora koji su pokazali da je kod dijabetesa reducirana lipogeneza iz ugljikohidrata, pa i ovu pojavu svodi na poremećenu kondenzaciju »aktivnog acetata« s oksalacetatom. U stimulaciji lipogeneze iz glukoze inzulin igra važnu ulogu, jer je dokazano da je u prisutnosti inzulina, glukoze i radioaktivnog acetata pojačano ugrađivanje radiougljika u masne kiseline (35).

CoA se također dovodi u vezu s patogenezom ateroskleroze. Dokazano je naime da se eksperimentalna aterogeneza kod životinje može izazvati davanjem kolesterola (15b), a poznato je da organizmu za sintezu kolesterola treba CoA. Brojni autori dali su dragocjene priloge za razjašnjavanje biosinteze kolesterola, naročito Bloch i Rittenberg (15a). Današnje shvatanje te biosinteze prikazano je na sl. 3.

U toku normalnog metabolizma organizam se koristi s dva izvora kolesterola: egzogenim ili alimentarnim i endogenim, sintezom u raznim

tkivima. Egzogeni kolesterol djeluje inhibitivno na sintezu endogenog kolesterola, tako da organizam uspostavlja homeostatsku kontrolu nad nivoom kolesterola pod normalnim uvjetima (17a). Kad je ovaj mehanizam poremećen, nije više mogućno kontrolisanje nivoa kolesterola čisto dijetnim režimom, a to je čest slučaj u starijim godinama. Tako nastaje



Sl. 3.
Biosinteza steroida

hiperkolesterolemija, koja dovodi do aterogeneze. Zbog toga se inhibicija sinteze kolesterola pojavljuje kao važan problem u profilaksi i terapiji ateroskleroze. Cottet i suradnici (4) su našli da α-fenilmaslačna (feniletiloctena) kiselina i njen amid sprečavaju hiperkolesterolemiju kod opterećenja kolesterolom. Drugi su autori našli da niz aromatsko-alifatskih kiselina (8), njihovih amida (11) i drugih derivata, kao npr. SKF-525A (6), zatim mnogih drugih spojeva, kao nikotinske kiseline (1), derivata hidroksilamina i karbaminske kiseline (33), djeluje u istom smislu. Pada u oči da je većina ovih inhibitora u izvjesnom smislu srodna octenoj kiselini, a ta konstatacija navodi na pretpostavku da mehanizam inhibicije stoji u izvjesnoj vezi s metabolizmom »aktivnog acetata«. α-Fenil i α-p-bifenililmaslačna kiselina djeluju isključivo na nivou konačne sinteze steroida, a ne na nivou njihovih predstepenica — raznih masnih kiselina (5). Tavormina i Gibbs (32) su našli da α-fenilmaslačna kiselina sprečava sintezu steroida iz acetata, ali ne djeluje u prisutnosti preformirane mevalonske kiseline, dok α-p-bifenililmaslačna kiselina djeluje inhibitivno i u prisutnosti mevalonske kiseline. Inhibitori iz niza arilalkiloctenih kiselina djeluju na acetiliranje sulfanilamida (8, 31) i kolina i n v i t r o (9) i i n v i v o (10). Postoje i korelacije između kemijske konstitucije i intenziteta djelovanja (9,3). Inhibitivni efekt na acilaze gubi se u prisutnosti preformiranog acetil-CoA (»aktivnog acetata«) (9), pa je, prema tome, posljedica blokade CoA.

S obzirom na značaj CoA za biogenezu acetilkolina (ACh), problem njegove blokade mogao bi biti od velikog praktičnog značaja za niz procesa u nervnom sistemu. Zbog toga je ispitano djelovanje serije raznih spojeva na analognu sulfanilamid-acilazu, u prvom redu ustanovljenih blokera CoA, naime aromatsko-alifatskih karbonskih i hidroksam-

skih kiselina, od kojih su neke za ovu svrhu prvi put sintetizovane (3), a zatim mnogih drugih spojeva, naročito neurofarmaka i psihofarmaka. Neki otrovi ispitani su radi toga da se njihovo indirektno djelovanje na nervni sistem eventualno dovede u vezu s mehanizmima u kojima sudjeluje ACh, odnosno CoA.

METODIKA

Jakost inhibicije mjerena je pomoću sulfanilamid-acilaze iz jetre goluba po Kaplan-Lipmannu (14), modif. po Hebbovoj*). Supstancije, koje su ispitane, otopljene su u vodi, razblaženoj klorovodičnoj kiselini ili otopini natrijum-hidroksida, prema potrebi, i pH dotjeran do željene vrijednosti. Od tako priređenih otopina reakcijskoj smjesi je dodato koliko je bilo potrebno da se postigne konačna koncentracija označena na tabelama. Potrebni CoA dodat je kod izvjesnog broja eksperimenata u obliku preparacije dobivene metodom Hebbove*) iz kvasca, a u drugim eksperimentima u obliku prečišćenog preparata firme BOEHRINGER, Mannheim, kojoj se autori toplo zahvaljuju za ustupanje potrebnih količina CoA.

REZULTATI

Bez utjecaja na aciliranje sulfanilamida bili su farmaci prikazani u tab. 1. Među ovim supstancijama zastupljene su različite farmakološke grupe: morfin i njegovi derivati, lokalni anestetici, kolinomimetici i

Tabela 1.

Farmaci koji ne utječu na acetiliranje sulfanilamida u koncentraciji 10^{-4} g/lit

morfin	caramiphen	dietilaminoetil-izotijuronijum bromid hidrobromid
dionin	disipal	
nalin	luminal	
apomorfin	kloralhidrat	tiroksin
bulbokapnin	paraldehid	favistan
kokain	tridion	ACTH
procain	iproniazid	insulin
acetilkolin	tofranil	DBI (N-B-fenetil-formamidinilurea)
pilokarpin	meprobamat	
neostigmin	klorpromazin	strihnin
armin	pirolaldehid	2:4-dilorfenoksioctena kiselina
atropin	rezerpin	
scopolamin	psilocibin	etilendiamintetracetat
adrenalin	LSD	»lipocaic factor«
adrenoksil	harmin	benzmalecen
efedrin	medmain	dikumarol
amfetamin	atebrin	natrijum salicilat
tetrahidronaftilamin	fenergan	nikotinska kiselina
leptamin	antistin	piridin-3-aldehid-metjodid
kofein	dimidril	
pentazol	histamin	piridin-4-aldehid-metjodid
pikrotoksin	mefenezin	
ginergen	supstancija P	monoizonitrozoaceton
pendiomid	tremorin	diacetilmonoksim
nikotin	dietilcisteamin	TMB-4

*) Jedan od autora zahvaljuje prof. Catherine O. Hebb za uvođenje u radnu tehniku.

adrenomimetici, kolinolitici i adrenolitici, ganglioplegici, antiparkinsonska sredstva, supstancije koje izazivaju statički tremor, hipnotici, antiepileptici, velika grupa psihofarmaka s različitim djelovanjem, neki hormoni, jedan tireostatik, strihnin i još neki farmaci s različitim efektima, reaktivatori kolinesteraze i SKF-525A.

Tab. 2. prikazuje spojeve za koje se prvi put ustanovilo da djeluju na encimsko acetiliranje sulfanilamida *in vitro*.

Tabela 2.

Farmaci koji utječu na acetiliranje sulfanilamida

	Koncentracija, mol/lit.	Inhibicija, %
aminoetilizotijuronijum	10^{-5}	0
	10^{-4}	5,8
serotonin-sulfat-kreatinin	10^{-7}	4
	5.10^{-7}	16,8
	10^{-6}	28,2
adrenokrom	10^{-6}	22
BOL	10^{-7}	0
	10^{-6}	25,6
nor-adrenalin bitartarat	10^{-5}	3
	10^{-4}	33,2
4-hidroksikumarin	10^{-4}	aktivira! $10^{0}/_{0}$

Inhibitivni efekat pokazali su: aminoetilizotijuronijum, noradrenalin, adrenokrom, serotonin-sulfat-kreatinin i brom-derivat lizerginske kiseline BOL. Jedan jedini spoj potencira acetiliranje: 4-hidroksikumarin.

Tabela 3.

Utjecaj blokera CoA na acetiliranje sulfanilamida

	Koncentracija, mikromolova u sistemu			
	1	3	5	7.5
	Inhibicija, %			
2:2-bis (p-klorfenil) octena kiselina	36	66	87	97
2:2-difenilpent-4-enkarbonska kiselina	18	38	50	—
2:2-difenilpentankarbonska kiselina	20	43	54	—
2:2-bis (p-metoksifenil) octena kiselina	11	15	20	25
9-fluorenkarbonska kiselina	5	14	20	—
2:2-difenil-tioloctena kiselina	7	28	34	54
2:2-bis (p-nitrofenil) octena kiselina	3	16	—	—
benzilna kiselina	—	—	11	—
2-n-heptilmerkapto — 2:2-difenil-octena kiselina	60	97	100	—
2-n-oktilmerkapto-2:2-difenil-octena kiselina	58	98	100	—
2:2-difenil-2-kloroctena kiselina	2	5	9	—
fenilacethidroksamska kiselina	0	0	4	—
(p-nitrofenil) acethidroksamska kiselina	10,8	28,5	42,7	—
2:4-diklorfenoksiacethidroksamska kiselina	6,9	34	40	—
2:2-difenilacethidroksamska kiselina	1,8	31	48	—
2:2-difenil-2-hidroksi-acethidroksamska kiselina	14,3	29,3	54,6	—

Tab. 3. prikazuje spojeve takvog tipa za koje je već pokazano da djeluju na bazi blokade CoA (9).

DISKUSIJA

Od ovog velikog broja spojeva djeluju inhibitivno na sistem sulfanilamid-acilaze derivati difeniloctene kiseline i odgovarajuće hidroksamske kiseline, kao što se moglo očekivati (9). Diskusija o nekim odnosima između konstitucije i djelovanja ovih spojeva biće iznesena na drugom mjestu (3).

Interesantno je da acetiliranje sulfanilamida sprečavaju serotonin i neki njegovi derivati, kao BOL i adrenokrom, oba antagonisti serotonina, zatim noradrenalin i aminoetilizotijuronijum. Serotonin i ostali derivati indola imaju, kako se zna, ogroman značaj za funkciju centralnog nervnog sistema, specijalno u psihičkoj sferi. To se može reći i za nor-adrenalin. Aminoetilizotijuronijum važan je za nas zbog toga što smo pokazali da on, pored nekih drugih derivata cisteamina, izaziva intencioni tremor 26a).

Iz tab. 1. i 2. zanimljivo je izdvojiti slijedeće parove, od kojih prvi ne djeluje, a drugi vrši inhibitivan utjecaj na aciliranje sulfanilamida: adrenalin-noradrenalin, adrenoksil-adrenokrom, LSD-BOL, iz čega bi se moglo zaključiti da je u spojevima s terminalnom amino-grupom, kao što je adrenalin, potrebno da ona bude primarnog karaktera, a u spojevima s karbonilnim grupacijama, kao što je adrenokrom — da obje budu slobodne. Suprotnost između LSD i BOL nije tako lako protumačiti. U tab. 3. nalazi se među spojevima koji djeluju inhibitivno 2:2-difenilpentankarbonska (difenilpropiloctena) kiselina, a u tab. 1. među inaktivnim supstancijama — njen dietilaminoetanolski ester SKF-525A. Da 2:2-difenilpentankarbonska kiselina djeluje kao bloker CoA, prirodno je očekivati, budući da je ona derivat difeniloctene kiseline. S druge je strane već bilo spomenuto da SKF-525A sprečava hiperkolesterolemiju. Inaktivnost SKF-525A u odnosu na sulfanilamid-acilazu zbog toga začuđuje.

Jedini od svih ispitanih spojeva koji je aktivirao acetiliranje sulfanilamida je 4-hidroksikumarin. Mi nismo danas u mogućnosti da protumačimo ovaj efekt, ali bismo željeli da podsjetimo na činjenicu da ovaj spoj, kako smo ranije našli, djeluje izrazito analgetski u minimalnim količinama (31). I, kad je riječ o tom spoju, vrijedi istaknuti da vrlo slično građeni dikumarol nema utjecaja na sulfanilamid-acilazu.

ZAKLJUČAK

Uzevši djelotvornost nekog spoja u odnosu na encimsko acetiliranje sulfanilamida, proces ovisan o CoA, kao kriterij za eventualnu sposobnost da utječe i na druge procese ovisne o CoA, izvršeno je ispitivanje mnoštva spojeva s različitom farmakološkom pripadnošću po metodi Kaplan-Lipmann. Naročito neurofarmaci i psihofarmaci, kao i niz otrova s indirektnim djelovanjem na nervni sistem, ispitani su s obzirom na činjenicu da je biosinteza acetilkolina također proces ovisan od CoA. U broj ispitanih spojeva uključen je također niz derivata octene i acethidroksamske kiseline, jer su već drugi autori pokazali da takvi spojevi djeluju inhibitivno na acetiliranje sulfanilamida i kolina. Svi spojevi ovog niza u jačoj ili slabijoj mjeri djeluju inhibitivno. Velik broj ispi-

tanih supstancija je inaktivan u odnosu na sulfanilamid-acilazu, ali nekoliko njih pokazuje izrazit inhibitivni efekat, a jedan spoj pokazao je potencijativno djelovanje. Upadljivo je da postoje parovi veoma srodnih supstancija, od kojih je prva inaktivna, a druga je inhibitor: adrenalin—nor-adrenalin, adrenoksil—adrenokrom, LSD—BOL, SKF-525A—difenilpropiloctena kiselina. Jedina supstancija koja potencira proces acetiliranja, 4-hidroksikumarin, takođe ima inaktivnog partnera slične konstitucije, dikumarol. 4,hidroksikumarin posjeduje analgetična svojstva, kako je ranije bilo pokazano.

B. BOŠKOVIĆ, Ž. FUKS I P. ŠTERN

A STUDY OF THE INFLUENCE OF 96 COMPOUNDS FROM DIFFERENT PHARMACOLOGICAL GROUPS ON THE ACETYLATION OF AROMATIC AMINES IN VITRO

SUMMARY

Taking the action of a compound on the CoA-dependent enzymic acetylation of sulfanilamide as a test for the ability to interfere with other CoA-dependent processes a screening of a variety of substances from various pharmacological groups has been carried out by the method of Kaplan nd Lipmann (14). Especially neuro — and psychopharmaca, as well as a number of poisons acting indirectly on the nervous system, have been tested in view of the fact that the biosynthesis of acetylcholine in nervous tissues is also a CoA-dependent process. A series of aromatic derivatives of acetic and acetohydroxamic acids have been included because such substances have already been reported to inhibit the acetylations of sulfanilamide and choline (8,9,3). All substances of this type have been found to act as inhibitors (Tab. 3). A great number of the substances tested were devoid of any activity (Tab. 1), but several have shown definite inhibitory action, with one exception, where the action was potentiating (Tab. 2). It is pointed out as striking that there are several pairs of closely related substances, the first of which is inactive, the other an inhibitor, v i z.: adrenaline—noradrenaline, adrenoxyl—adrenochrome, LSD—BOL and SKF-525A—diphenylpropylacetic acid. The only substance found to potentiate the acetylation reaction, 4-hydroxycoumarine, also has a closely related inactive partner, dicoumarol. 4-Hydroxycoumarine has been shown earlier to possess analgetic activity.

LITERATURA

1. Altschül R., Z. Kreislaufforsch., 45, 573 (1956)

2. Beinert H., v. Korff R. W., Green D. E., Buyske D. A., Handschuhmacher R. E., Higgins H. i Strong J. M., J. Biol. Chem., 200, 385 (1953)

3. Bošković B. i Fuks Z., u pripremi

4. Cottet J., Redel J., Krum-Heller C. i Tricaud M. E., Bull acad. nat. med., 137, 441 (1953)

5. Decker K.,
a) Die aktivierte Essugsäure, F. Enke Ver., Stuttgart, 1959, str. 36,
b) str. 267.

6. Dick E. C., Greenberg S. M., Herndon J. F., Jonas M. i Van Loon E. J., Proc. Soc. exp. biol. med., 104, 323 (1960)

7. Feldberg W. i Mann T., J. Physiol. (London), 104, 411 (1946)

8. Garratini S., Morpurgo C., Murelli B., Paoletti R. i Passerini N., Arch. int. pharmacodyn., 109, 400 (1957)

9. Garratini S. Morpurgo C. i Passerini N., Experientia, 14, 89 (1958)

10. Gioia A. i Morpurgo C., Brit. J. Pharmacol., 13, 467 (1958)

11. Grave D., citirano u ref. (15) str. 154.

12. Helmrech E., Holzer H., Goldschmidt S.; Lamprecht W., i Ritze F., Z. Physoil. Chem., 292, 184 (1953)

13. Holzer H., Ang. Chem. 64, 248 (1952)

14. Kaplan N. O. i Lipmann F., J. Biol. Chem., 174, 37 (1948)

15. Lin T. M. i Chen K. K., Fortschr. Arzneimittelforsch. Vol. I, Birkhäuser Verl., Basel, 1959, a) str. 133, b) str. 139.

16. Lipmann F., J. Biol. Chem., 160, 173 (1945)

17. Lipmann F. i Kaplan N. O., ibid. 162, 743 (1946)

18. Lipmann F., Kaplan N. O., Novelli G. D., Tuttle L. C. i Guirard B. M., ibid. 186, 235 (1956)

19. Lipton M. A. i Barron S. G., ibid. 166, 367 (1948)

20. Lynen F., Liebigs Ann. 552, 270 (1942)

21. Lynen F., Federation Proc. 12, 683 (1953)

22. Lynen F., Reichert E. i Rueff L., Liebigs Ann. 578, 1 (1951)

23. Markees S. i Meyer F. W., Schweiz. Med. Wschr. 1949, 931

24. Nachmansohn D. i Berman R., J. Biol. Chem. 165, 551 (1946)

25. Novelli G. D., Physiol. Rev. 23, 525 (1953)

26. Novelli G. D. i Hoagland M. B., 123 rd Meeting, Am. Chem. Soc., Los. Angeles, March 1953, Abstr., str. 260

27. Riggs T. R. i Hegstedt D[1]. M., J. Biol. Chem. 172, 539 (1948)

27a Siperstein M. D., Am. J. Clin. Natr. 8, 645 (1960)

28. Snell E. E, Brown G. M., Peters V. J., Graig J, A., Wittle E[1]. L., Moore J. A., Mcglohon M. V. i Bird C. D. J., J. Am. Chem. Soc. 76, 3575 (1954)

29. Stadman E. R. i Kornberg A., J. Biol. Chem. 203, 47 (1953)

30. stern P., Ratković D. i Fuks Ž., Arch. int. pharmacodyn. 130, 1 (1961)

31. Stern P., Deželić M., Košak R., Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 232, 356 (1957)

32. Tavormina P. A. i Gibbs M., J. Am. Chem. Soc. 79, 758 (1957)

33. Wagner-Jauregg Th. i Sauer H., Arzneimittelforsch. 9, 575 (1959)

34. Wieland O., Klin. Wschr. 32, 385 (1954)

35. Winegard A., Schaw W. N., Lukens F. D. W. i Stadie W. C., Am. Clin. Nutr. 8, 651 (1960)

ANU BiH АНУ БиХ