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, SREĆKO TOMIĆ i BRANKA BAJAGIĆ

UTJECAJ MARETINA NA RAST MALIGNIH TUMORA MIŠA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 1. IX 1969. g.)

MARETIN 1 (n Tolyl semicarbasid) (M) jedan je opsoletni antipiretik-analgetik, koji je izbačen iz upotrebe zbog svoje toksičnosti[1]. Jarmai i Bale[2] su još 1938. pokazali da M izaziva leukozu kod kokoši. Mi smo ovo svojstvo M iskoristili kao farmakološki test za ispitivanje antileukemičnih supstanci u nekoliko navrata[3–7].

U ovom radu interesiralo nas je da li će M utjecati na rast drugih malignih tumora, bilo u smislu inhibicije ili propagiranja tumora.

METODA

U pokusu su bile tri vrste tumora:
I. Ehrlich karcinom[8] miša,
II. Sarkom miša S—180[9] i
III. Leukemija miša Ly 1210[10].

Sarkom S—180 i Ehrlich tumor presadivani su na bijele miševe (institutski soj) oba spola, težine 20—25 g. a leukemija Ly 1210 na crne miševe DBA-soj. Sarkom je presađivan kao ascites i kao solidni tumor i prema tome injicira se ili i. p. ili i. m. Ehrlich karcinom, ukoliko je solidni, izolira se i samelje, pa se jedna količina injicira i. m. Leukemija Ly 1210 presađuje se tako da se samelje slezena i razredi sa 0,9% NaCl i jedna količina ubrizga i. p. DBA-miševima.

M smo davali od momenta presadivanja tumora pa do uginjavanja kontrola, svaki dan u dozi od 15 i 30 mg/kg i. p. M je otapan u vodi. Kontrole su umjesto M dobivale samo otapalo u istoj količini kao pokusne životinje. U pokusu je bilo 12 miševa tretiranih sa 15 mg i 10 miševa tretiranih sa 30 mg M i isto toliko kontrola.

REZULTATI

Kako se vidi iz priložene tabele, M nema efekta na Ehrlich karcinom niti leukemiju Ly—1210.

Međutim, kako se vidi iz priloženih slika i histološkog nalaza, M i u dozi od 15 i u dozi od 30 mg forsira rast sarkoma S—180.

Saveznom fondu za naučni rad zahvaljujemo na materijalnoj pomoći za ovaj rad.

TABELA

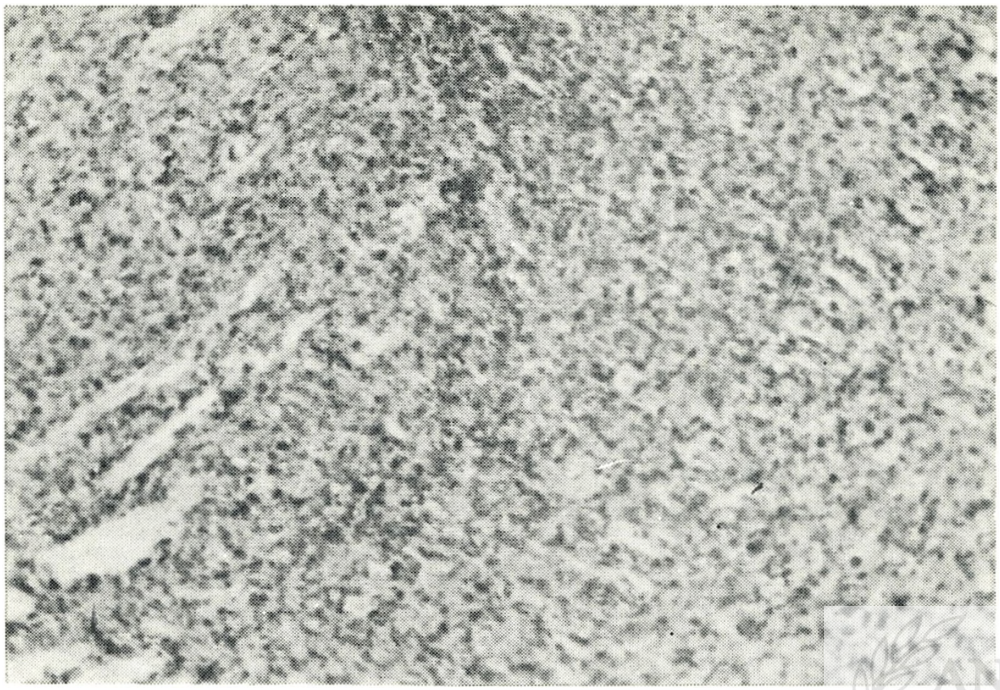
Vrsta tumora	Doza mg/kg i. p.	Efekat
Ehrlic Karcinom	30	bez efekta na rast
Sarkom S-180	30	ubrzava rast
Sarkom S-180	15	„
Ly-1210	30	bez efekta na rast



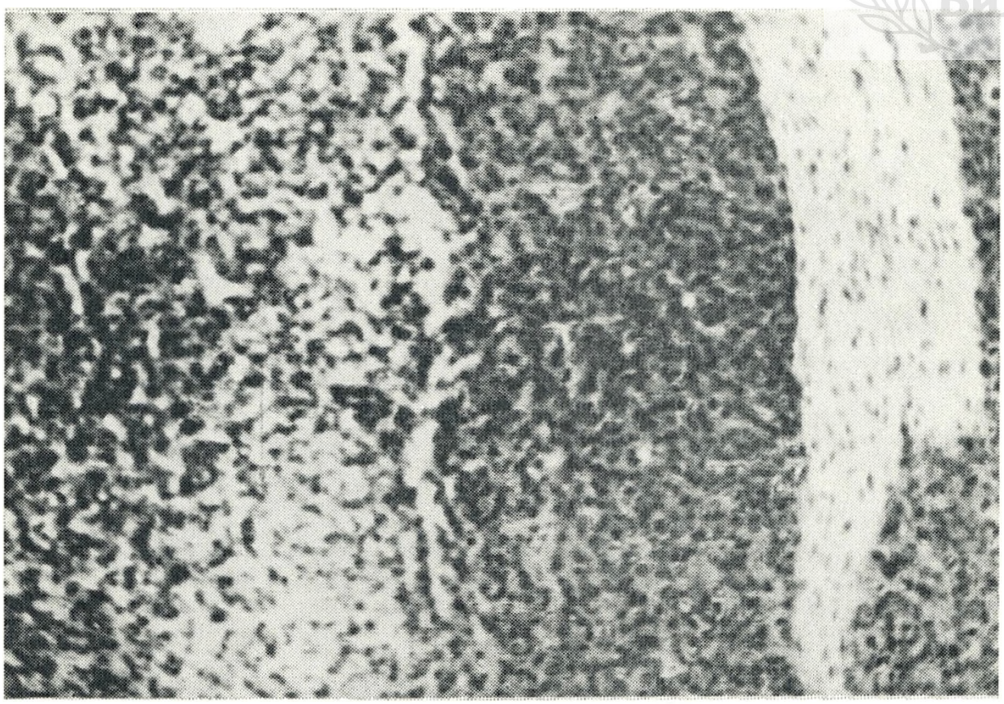
Slika 1.

Lijevo: normalni miš.
U sredini: miš sa S-180.
Desno: miš sa S-180 i tretiran Maretinom.
(Sva tri miša u početku pokusa imala su 21 gr.)

Tumor S—180 je mnogo veći ako su životinje istovremeno primale M. Slika I je snimljena deseti dan iza presađivanja tumora za pokus i kontrolu. Vrijeme uginjavanja našeg soja S—180 je 15-i do 16-i dan. Vrijeme uginjavanja tumora S—180 tretiranih sa M bilo je isto kao i kontrolnih tumora koji nisu primali M.



Slika 2.
Histološka slika miša sa S-180 i istovremenim tretiranjem Maretinom



Slika 3.
Histološka slika miša sa S-180

Histološki nalaz:

Preparat je fiksiran u formalinu i bojen bematoxilineozinom.

Tumori eksperimentalne grupe životinja: gradeni su od gusto zbijenih, ovalnih, izduženih ćelija, čija citoplazma je eozinofilna, ponekad i pjenušava, a jedra su pleomorfna, ponekad imaju jasne nukleole, hiperhromatične i često pokazuju diobene figure. U pojedinim poljima tumor pokazuje nepravilna područja koagulacione nekroze. Rast tumora je infiltrativan, te se na periferiji vide polja i tračci tumorskog tkiva koje infiltrira susjednu muskulaturu. U poljima nekroze ima i leukocita. Karakteristike tumora vide se na slici 2.

Tumori kontrolne grupe životinja: morfološke odlike tumora su iste kao i u eksperimentalnoj grupi, ali su nekroze i inflitracija susjedne muskulature jače izraženi (slika 3).

DISKUSIJA

Kako se vidi iz ovih rezultata, M ne izaziva samo jednu intenzivnu leukozu kokoši[2], nego isto tako utiče na neke vrste tumora sisavaca u smislu forsiranja rasta. Od tri tumora koje smo ispitali, M je djelovao samo na sarkom miša.

Mislimo da možemo s pravom postaviti pitanje da li ova supstanca ne djeluje i na druge tumore, osim onih koje smo ispitali, u smislu forsiranja rasta. Interesantno je istaknuti da, iako je tumor S—180 tretiran sa M znatno veći od netretiranog, histološke razlike, u stvari, ne postoje. U svakom slučaju, vidimo da se kod M radi o jednoj vrlo toksičnoj supstanci. Uopće izgleda da su derivati hidrazina veoma opasni spojevi u smislu izazivanja malignih tumora. M je također kao derivat semicarbasida hidrazin. Tako je poznato da 1-Methyl-2-p (izopropyl-carbamoyl) benzilhydrazin (Natulan) jedan citostatik[11]. Kasnija istraživanja su pokazala da ovaj spoj, iako pokazuje u klinici i u eksperimentu antitumorozno djelovanje, ipak može kod životinja izazvati maligne tumore[12].

ZAKLJUČAK

Maretin, jedan opsoletni antipiretik za kojeg je već bilo poznato da izaziva leukozu kod kokoši, dovodi također do intenziviranja rasta mišjeg sarkoma S—180.

PAVEL ŠTERN, SREĆKO TOMIĆ i BRANKA BAJAGIĆ

INPLUENCE OF MARETINE ON GROING OF MALIGNAN TUMORS IN MICE

SUMMARY

Maretin, an obsolete antipyretic-analgesic known to cause leucosis in the hen, also intensifies the growth of mouse sarcoma S—180.

Other hydrazine derivatiwes, e g Natulan could also cause malignant tumors.

LITERATURA

1. H. Tappeiner: Lehrbuch der Arzneimittellehre XIII, izdanje F. C. W. Vogel. Leipzig 1969.

2. K. Jarmai, L. Balo: Disch. Tierarzt. Wscher., 46, 593 (1938).
3. P. Stern, L. Sprung: Arch. exper. Pathol. u. Pharmacol. 218, 100 (1953).
4. P. Stern, L. Sprung: Acta Med. Iugoslov. 7, 1, (1953).
5. P. Stern, L. Sprung: Veterinaria, 2, 269 (1953).
6. E. Crkovnikov, M., Misirlija, G. Muačević i P. Stern: Acta Pharm. Iug. 5, 43 (1955).
7. P. Stern, A. Misirlija, V. Hahn: Acta Pharm. Iug. 6, 27 (1956).
8. Loewenthal, H, G. Jahn: Ztschr. Krebsforsch. 37, 439 (1932).
9. J. Biesele, R. Berger, M. Clarke: Cancer Research, 12, 399 (1952).
10. L. W. Law, T. B. Dunn. P. J. Miller: J. Nat. Cancer Inst. 10, 179 (1949).
1. W. Bollag: Cancer Chemother. Rev 3 31 (1963).
12. H. Schmähl: Privatno saopćenje.

DODATAK KOREKTURI. Naknadni pokusi su pokazali da tumori koji brže rastu usljed davanja Maretina reagiraju na terapiju sa Ciklofosfamidom (10 mg/kg i. p. 8 dana iza pojave tumora veličine koščice šljive) kao i kontrolni tumori koji nisu dobivali Maretin.

ANU BiH АНУ БиХ