

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XLIV

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 16.

Urednik
PAVEL ŠTERN,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine



SARAJEVO
1972

PAVEL ŠTERN*

UTJECAJ MEDIJATORA NA RAST MALIGNIH TUMORA**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 21. VII 1971. godine)

Biogeni amini igraju ogromnu ulogu u fiziološkim i patofiziološkim zbivanjima. Njihova zadaća je mnogostruka. Oni su vrlo često tzv. transitorne supstance, što znači da prenose podražaj sa jednog neurona na drugi preko sinapsa ili direktno na izvršni organ, primjerice, poprečno-prugasti mišić, žlijezde itd. Ovu funkciju oni vrše i periferno i centralno. Njihova funkcija ne iscrpljuje se samo u prenosu podražaja nego vrlo često imaju direktan utjecaj na metabolizam, regulaciju cirkulacije, reprodukciju itd. (Bovet and Bovet-Nitti, 1948; Vane et al., 1960; Fischer, 1971). Treba odmah spomenuti da pored biogenih amina istu funkciju mogu vršiti i neki polipeptidi (Stern, 1961) i aminokiseline (Graham et al., 1967). Zbog njihove ovakve svestrane funkcije interesiralo nas je u ovom radu kako će njihovo snižavanje ili povećavanje u tkivu utjecati na rast malignih tumora. Odavno je već poznato da maligni tumori sadrže gotovo uvijek sve one komponente koje ima i zdravo tkivo (Büchner, 1956).

Zbog toga se postavlja pitanje: kako oni utječu na rast tumora? Modernim farmakološkim metodama mi možemo gotovo uvijek selektivno jedan biogeni amin sniziti, bilo tzv. »relizerima«, kao što je npr. Polimixin-B za histamin, ili onemogućiti njegovu sintezu davanjem npr. inhibitora histidin-dekarboxilaze, npr. α -metil-histidina koji će spriječiti stvaranje histamina iz histidina (Johnston and Kahlson, 1967). Treba odmah upozoriti da biogeni amini mogu međusobno da izazivaju oslobađanje jedan drugog. Tako npr. adrenalin djeluje na histamin i obrnuto, serotonin na histamin i obrnuto (Giotti and Mannaioni, 1968). Neki relizeri dovode do smanjivanja više biogenih amina, npr. reserpin ispražnjava tkivo i od dopamina i noradrenalina i od serotonina (Garattini and Valzelli, 1965). Povišenje jednog biogenog amina možemo najjednostavnije izazvati tako da damo njegov prekursor, npr. u

* Adresa autora: Institut za farmakologiju Medicinskog fakulteta, Sarajevo.

** Fondu za naučni rad Akademije nauka i umjetnosti BiH zahvaljujem za finansijska sredstva za ovaj rad (Ugovor 1200 — 1/69).

slučaju histamina — histidin. Međutim, možemo isto tako povišiti jedan biogeni amin u tkivu sprečavajući njegovu fiziološku razgradnju. Da se opet poslužimo primjerom histamina. Ako damo životinji aminoguanidin, doći će do povišenja histamina u tkivu uslijed inhibicije diaminooksidaze (Zeller, 1956). Kod polipeptida koji imaju transmitornu funkciju ili kod aminokiselina situacija je već teža. Tu rijetko kada možemo tako uspješno snizivati ili povećavati ove faktore u tkivu.

Osim metaboličkih efekata, neki transmittori imaju važnu ulogu u imunološkom zbivanju, jednom procesu od velike važnosti za rast malignih tumora (Tomić i Vukčević, 1968). Zato smo u ovom razmatranju posebnu pažnju posvetili transmittorima histaminu i serotoninu, za koje se zna da vrlo aktivno sudjeluju u imunološkim procesima.

U ovom radu nas je interesiralo kako će se ponašati tumori miša, i to jedan karcinom, jedan sarkom, jedna limfatička leukemija, ako povišimo ili snizimo transmittorne supstance u tkivu. Mi smo namjerno uzeli tumore samo na miševima i radi lakše komparacije i katkada radi štednje određenih farmaka koji su nam stajali na raspolaganju. Ispitani su bili inhibitori holinesteraze, holinacetilaze, aktivatori holinacetilaze, inhibitori diaminooksidaze, relizeri histamina, prekursori raznih biogenih amina, inhibitori enzima koji inhibiraju njihovu sintezu ili sprečavaju njihovo razaranje.

METODA RADA

Pokusi su bili izvedeni na miševima (soj Pasterovog instituta, Novi Sad) oba spola, tež. 20—25 g. i kod leukemije na DBA-miševima, također oba spola, tež. 20—25 g. Sve životinje hranjene su kolačićima »Kalinovica«, a vodu su dobivale ad libitum.

RAD SA EHRlich-ASCITES TUMOROM (LOEWENTHAL U. JAHN, 1932)

Miš se najprije dekapitira i fiksira na jednu daščicu, zatim se skine koža s trbuha i pomoću sterilne šprice punkтира tumorska tečnost u abdomenu. Doda se ana partes fiziološka otopina i to se dobro promiješa. Zdravom mišu injicira se 400—500 hiljada malignih stanica, što obično iznosi oko 0,5 ml. Ovako inficirani miševi uginu za otprilike 10 dana. Prilikom procjenjivanja efekta jedne ispitivane supstance promatraju se dva faktora: vrijeme uginuća kontrolnih i pokusnih miševa, kao i količina ascitesa. Količina ascitesa se određuje kvantitativno na taj način da se tečnost u abdomenu pokupi jednim komadom vate, poznate težine, i tada se ponovno izmjeri težina.

RAD SA SARKOMOM MIŠA S-180 (BIESELE ET AL., 1952)

Oprezno se ispreparira čitav solidni tumor sa jednog stražnjeg ekstremiteta, razumljivo, pod strogim kautełama asepse. To se isto tako sterilno samelje u tarioniku i na 1 g tumorskog tkiva doda se 3—4 ml sterilne fiziološke otopine, dobro se promućka i filtrira kroz sterilnu gazu. Od tako dobivene tečnosti dajemo zdravom mišu 0,5 ml i.m. u

lijevi ili desni stražnji ekstremitet. Rast tumora najbolje se kontrolira tako da se jednom rukom palpira tumor, a drugom standardne kuglice iz pleksistakla poznatog promjera. Ovi sarkomi miša uginu za 12—15 dana iza presađivanja. Za prosuđivanje kriterija djelovanja ispitivane supstance uzimali smo dva parametra: vrijeme uginuća miša i veličinu tumora.

RAD SA LIMFATIČKOM LEUKEMIJOM (LY-1.210) (LAW ET AL., 1949)

Kako je poznato, ova se leukemija može održavati samo na DBA-miševima. U momentu presađivanja uzima se uvijek životinja 7 dana nakon infekcije. Miš se dekapitira, sterilno mu se izvadi slezena, koja je mnogo veća nego kod zdravih kontrolnih miševa. Organ se samelje u tarioniku i doda se prema potrebi fiziološke otopine. U toj suspenziji izbroje se leukociti, ali u komori za eritrocite, budući da ih ima daleko više nego kod normalnih životinja. Sad se otopina razrijedi sterilnom fiziološkom otopinom, tako da se zdravom mišu injicira 1,000.000 do 1,200.000 malignih stanica. Netretirane životinje uginu redovno za 8 do 10 dana, i to je, prema tome, bio kriterij za prosuđivanje djelovanja supstancija koje smo ispitali, tj. produženje ili eventualno skraćivanje preživljavanja u odnosu na kontrole.

Sve supstance koje smo ispitivali davali smo od momenta infekcije do dana uginuća. U većini slučajeva i.p., ukoliko to nije drukčije označeno. Životinje su secirane, tako da je uvijek izvršena makroskopska kontrola svih organa.

Sve su životinje za vrijeme čitavog eksperimenta držane na istoj temperaturi od 21° u prostoriji sa kondicioniranim zrakom.

U pokusu su bile 22 supstance iz nekoliko farmakoloških grupa: 1. supstance koje utječu na promet kateholamina; 2. supstance koje vežu metale; 3. supstance koje utječu na metabolizam histamina; 4. supstance koje utječu na količinu serotonina; 5. aminokiseline, koje djeluju kao transmittori; 6. supstance koje utječu na metabolizam acetilholina.

Kako se vidi iz priložene tabele, samo neke od apliciranih supstancija imale su pozitivan efekt na ispitivane tumore. U grupi farmaka koji utječu na kateholamine osobito je interesantan pirogalol, koji je smanjio vrijeme preživljavanja sve tri vrste tumora: karcinoma, sarkoma i leukemije. Ali ascites karcinom je bio manji i sarkom miša isto je bio manji nego kontrola. Guanetidin je ubrzao uginuće sve tri vrste tumora. Najinteresantniji u toj grupi je aloprenalon (Ablad et al. 1967), koji je smanjio količinu Ehrlich ascites karcinoma i veličinu tumora i sarkom miša i produžio vrijeme preživljavanja. Supstance koje vežu na se metale, niti deferoksamin (Tripod, 1963), niti α — α -dipiridin (Taylor et al., 1969), ni penicilamin (Scheinberg a. Sternlieb, 1960), nemaju efekta. U grupi farmaka koji utiču na metabolizam histamina također nije bilo nikakvog efekta, a aminoguanidin je čak ubrzao uginuće životinja sa malignim tumorima. Kod supstancija koje utiču na metabolizam serotonina, reserpin je produžio život miševa sa karcinomom i sarkomom. Isto tako aminokiselina-glicin produžila je život miševa i sa sarkomom i sa karcinomom.

Supstanca	Doza mg/kg i.p.	Karcinom	Sankom	Leukemija	Opaska
Guanetidin	10	—	—	—	Smanjuje ascites i veličinu sarkoma.
Pirogalol	10	—	—	—	
Alfa-metil-dopa	100	0	0		
Aloprenolon	20	+	+		Ascites smanjen, promjer tumora sarkoma također. Životinje žive 4 dana dulje.
Deferoxamin	100	—	—	—	Ascites nešto smanjen.
α - α -dypiridil	20	0	0	0	
Penicilamin	25	—	—	—	
5-hidroxitriptofan	100	0	0	0	
Chlorfenilalanin	100	0	0	0	
Reserpin	1	+	+		Produžuje život oba tumora za 3—4 dana, smanjuje količinu ascitesa i promjer sarkoma.
Aminoguanidin	100	—	—		
α -metil-histidin	10	0	0	0	
Histidin	100	0	0	0	
Polymixin-B	kroz 3 dana	0	0	0	1. dan 2,5 mg, 2. dan 2×5, 3. dan 7,5 mg.
Neostigmin	0,25	0	0	0	
Armin	0,125	—	—	—	Ascites jako smanjen.
Cloracetilholin	100	—	—	—	
Atropinsulfat	5	0	0	0	
Glicin	200	+	+		Ascites smanjen, promjer tumora sarkoma također. Životinje žive 4 dana dulje.
Aminooxiocтена kiselina	20	0	0		

U svakoj grupi bilo je 12 pokusnih i 12 kontrolnih miševa

— = skraćeno vrijeme uginuća

0 = nepromijenjeno

+

DISKUSIJA

Mi smo već u početku naglasili zašto nas je u ovoj seriji eksperimenata interesirao problem transmitornih supstanci u odnosu na rast malignih tumora. Naime, ove supstance imaju svoj određeni efekt na metabolizam, pa prema tome i na potrošnju kisika, metabolizam nukleinskih kiselina itd. (Bovet e. Bovet-Nitti, 1948; Vane et al., 1960; Fischer, 1971). Osim toga, mnoge od njih utječu i na imunološka zbivanja za koja znamo danas da su od presudne važnosti za rast tumora (Tomić i Vukčević, 1968).

Poznato je već iz literature da histamin utječe na rast ne samo malignih tumora nego i na rast uopće, npr. na klijanje (Haartmann et al., 1965). Tako npr. zna se da α -metil-histidin, jedan specifični inhibitor histidin-dekarboksilaze (Johnston a. Kahlson, 1967), sprečava klijanje nekih biljaka, dok α -metil-dopa, koji slabo djeluje na histidin-dekarboksilazu, vrlo slabo sprečava klijanje tih istih biljaka (Haartmann et al., 1965). Samo injiciranje histamina inhibira rast transplantiranih tumora kod životinja (Jasmin, 1957), dok relizer histamina 48/80 ubrzava rast Walkerovog tumora kod štakora (Jasmin, 1957). U našim pokusima, kako vidimo, relizer histamina Polymixin-B (Parratt, a. West, 1957) nije imao efekta na nijedan od upotrijebljenih tumora. Možda je to zato što Polymixin-B ispraznjuje tkiva samo od histamina, dok 48/80 utječe i na ispraznjavanje serotonina (Parratt a. West, 1957). Vidjet ćemo kasnije da reserpin ima povoljan efekt na tumore koje smo mi ispitali, a on također ispraznjuje tkivo od serotonina (Garattini a. Valzeli, 1965). Vrlo iznenađuje efekt aminoguanidina, koji je čak skratio život miševa sa sarkomom i karcinomom. Zna se da ova supstanca inhibira diaminooksidazu (Zeller, 1956) i prema tome povećava količinu histamina u tkivu. To ističemo zato što smo već rekli da je poznato iz literature da injekcija histamina povećava rast tumora (Jasmin, 1957). U vezi s tim interesantno je spomenuti da povećanje histamina u tkivu dovodi do poboljšane regeneracije jetre štakora nakon parcealne hepatektomije (Frontini et al., 1971), ali ne do zarašćivanja rana (Devoino a. Korovina, 1968) ili upalnog procesa. Isto tako, treba spomenuti da kortizon i cikloformalid, koji također snizuju H u tkivu (Johnston a. Kahlson, 1967), kako znamo, zaustavljaju rast tumora. α -metil-histidin je u našim pokusima bio također bez efekta iako inhibira, primjerice, klijanje kod nekih biljaka (Haartmann et al., 1965). Kako vidimo, rezultati koje smo mi dobili na miševima ispitivajući uticaj H ne poklapaju se sa podacima iz literature. Zbog toga mislimo da bi se te razlike mogle tumačiti ili vrstom životinja (autori koje smo mi citirali radili su na štakorima), ili ovisnošću o vrsti tumora. Mi postavljamo samo kao pitanje mogućnost da li možda uslijed imunoloških procesa, odnosno konstantnog sukoba antigen — antitijelo dolazi do konstantnog oslobađanja histamina, pa zbog toga i do uklanjanja efekta Polymixina-B, koji bi morao dovesti do pada histamina u tkivu. Međutim, nismo u stanju odgovoriti zašto aminoguanidin nije smanjio nego čak ubrzao uginuće životinja. Možda je to djelovanje aminoguanidina neovisno od njegovog

efekta na metabolizam histamina. To spominjemo zato što je amino-guanidin jedan derivat hidrazina, a utvrđeno je da neki hidrazini ubrzavaju rast tumora (Schmahl, privatno saopštenje).

U grupi farmaka koji utječu na vezanje metala nije bilo nikakvog efekta. S druge strane, treba spomenuti da željezo igra bitnu ulogu u stvaranju cateholamina, jer tirozin-hidroksilaza ne može da vrši svoju funkciju bez tog elementa (Taylor et al., 1969). Isto tako, nije u stanju da se pretvori dopamin u noradrenalin bez bakra, jer je dopamin-beta-hidroksilaza aktivna samo u njegovoj prisutnosti (Goldstein, 1966). To spominjemo zato što vidimo da aloprenolon ima određeni efekt, a poznato je da beta-adrenergični blokatori sprečavaju djelovanje adrenalina (Goodman a. Gilman, 1970). Mi zasad na ovo pitanje ne bismo znali odgovoriti, ali čini nam se da postoji neka veza između metabolizma adrenalina i rasta tumora, barem onih koje smo mi ispitali. Kao jednu pretpostavku koja eventualno dolazi u obzir za ova razmatranja, mislimo da možemo spomenuti smanjenu potrošnju kisika u tkivu uslijed djelovanja aloprenolola. Guanetidin je u našim pokusima, doduše, ubrzao rast tumora, ali — što je vrlo interesantno — i on je smanjio količinu ascitesa Ehrlichovog karcinoma. Poznato je da guanetidin dovodi do smanjenja noradrenalina i adrenalina u tkivu (Goodman a. Gilman, 1970). Zato smo i rekli da mislimo da bi mogla postojati neka veza između metabolizma adrenalina i rasta tumora. Konačno, u vezi sa guanetidinom htjeli bismo istaknuti da je ta supstanca, osim što djeluje na metabolizam cateholamina, i histamin liberator (Jacques a. Lewis, 1970).

Pirogalol, koji povisuje količinu noradrenalina u organizmu, inhibicijom catehol-o-metiltransferaze (Crou t, 1961) također je ubrzao uginuće životinja. Ova činjenica uklapa se u naša razmatranja o eventualnom povoljnom djelovanju adrenalina na rast tumora, jer injekcija pirogalola, kako znamo, dovodi do povišenja adrenalina.

Vrlo je interesantno da povećavanje serotonina u tkivu pomoću 5-hidroksitriptofana nije imalo nikakvog efekta, kao ni njegovo snižavanje pomoću specifičnog depletora klorfenilalanina (Kenneth a. Weissman, 1966). S druge strane, reserpin je produžio život miševa sa karcinomom i sarkomom. U vezi s tim treba naglasiti da je već nađeno da reserpin i 5-hidroksitriptofan inhibiraju imunološku reakciju (Devoino a. Korovina, 1968; Devoino a. Ilyutchenok, 1968). Kod reserpina treba specijalno istaknuti ako se cijeli problem promatra sa stanovišta transmitornih supstanca, da ovaj alkaloid dovodi do redukcije ne samo serotonina, nego i noradrenalina, adrenalina i histamina (Garattini a. Valzelli, 1965). Prema tome, vrlo je teško reći koja od tih komponenata je ovdje djelovala. Svakako upada u oči da dolazi do smanjenja i adrenalina. To spominjemo zato što smo već govorili o aloprenololu i guanetidinu. U vezi s tim treba odmah spomenuti i grupu farmaka koji još izrazitije djeluju na metabolizam acetilholina, kao što su neostigmin, armin, kloracetilholin i atropinsulfat. Neostigmin i atropin su bez efekta, dok armin u dozi koju smo mi upotrijebili skraćuje život zaraženih miševa, ali sprečava rast ascites-tumora. Kloracetilholin se u organizmu brzo raspada u acetilholin (Chiou a. Sastri, 1969), i on je u odnosu na armin djelovao slično, tj. skratio je život

zaraženih miševa, ali nije imao efekta na ascites. Ova grupa farmaka bit će kasnije detaljnije analizirana u jednom drugom radu, gdje smo ispitivali aktivatore holinacetilaze.

Konačno, treba da spomenemo glicin, koji se danas također ubraja u neurotransmitore, a u našim pokusima je djelovao povoljno i na rast tumora i na rast karcinoma i produžavao život zaraženih životinja. Njegov srodnik GABA je bez efekta. GABA-u smo, kako se vidi iz tabele, povećali pomoću aminooksioctene kiseline, jednog inhibitora GABA-transaminaze (Popov a. Metthies, 1969). Mislimo da je ovaj nalaz od specijalne vrijednosti, jer se radi o jednom vrlo jednostavnom spoju, pa je potrebno ove eksperimente ponoviti i pored glicina davati njegov prekursor serin. Htjeli bismo spomenuti da je nedavno nađeno da i fenil octena kiselina inhibira rast nekih malignih tumora kod ljudi. To je u vezi s našim nalazom da glicin sprečava rast malignih tumora od osobite važnosti, jer fenil octena kiselina konkurira u tumoru sa glutatio- nom, što je u najužoj vezi sa metabolizmom glicina i GABA.

ZAKLJUČAK

Ispitivano je 5 različitih farmakoloških grupa koje su u stanju smanjiti ili povećati transitorne supstance u organizmu (noradrenalin, adrenalin, serotonin, histamin, acetilholin). Osim toga, ispitane su i aminokiseline, glicin i GABA. Ovi farmaci davani su miševima sa jednim karcinomom, ili sarkomom, ili leukemijom. Pokazalo se da postoji određena povezanost između količine adrenalina i rasta tumora. Pokazano je da i glicin inhibira rast nekih malignih tumora.

PAVEL ŠTERN

THE INFLUENCE OF MEDIATORS IN THE GROWTH OF MALIGNANT TUMORS

SUMMARY

5 different pharmacologic groups capable of decreasing or increasing transmitter substances in organism (noradrenalin, adrenalin, serotonin, histamine, acetylcholin) were examined, besides amino acids glycine and GABA were also examined. These substances were administered to mice with carcinoma, sarkoma or leukemia it was shown that there is probably correlation between the quantity of adrenaline and growth of tumor. It was also shown that glycine inhibits growth of some malignant tumors.

LITERATURA

Ablad B., Brogard M., Ek. L.: Pharmacological properties of H 56/28. A beta-adrenergic receptor antagonist. Acta Pharmacol. et Toxicol. 25 Suppl. 2, (1967).

Višem medicinskom tehničaru Branki Bajagić zahvaljujem na svesrdnoj pomoći.

- Bieseke J., Berger R., Clarke M.: *Cancer Research* 12, 399 (1952).
Cit. prema: Stern P., Japelj M., Pavletić B. »Značenje zamjene željeza i kobalta u nekim spojevima na njihova antimaligna djelovanja. Radovi XXXVII, Odjeljenje medicinskih nauka Akademije nauka i umjetnosti BiH, knjiga 14, Sarajevo 1969.
- Bovet D., Bovet-Nitti F.: *Médicaments du système nerveux végétatif*. S. Karger, Basel 1948.
- Büchner F.: Iz: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, VI-Bd, 3. Teil »Geschwülste« Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1956.
- Chiou C. Y., Rama Sastry B. V.: Vascular responses of halogenoacetylcholines in the dog. *Arch. int. Pharmacodyn.* 181, 94—100 (1969).
- Crout J. R.: Inhibition of Catechol-O-Methyl transferase by Pyrogallol in the rat. *Biochem. Pharmacol.* 6, 47—50 (1961).
- Devoino L. V., Ilyutchenok R. Yu.: Influence of some drugs on the immune response II. Effects of serotonin, 5-hydroxytryptophan, reserpine and iproniazid on delayed hypersensitivity. *Europ. J. Pharmacol.* 4, 449—456 (1968).
- Devoino L. V., Korovina L. S., Ilyutchenok R. Yu.: Influence of some drugs on the immune response. I. The effect of 5-hydroxytryptophan, Iproniazid and reserpine on primary and secondary immune responses. *Europ. J. Pharmacol.* 4, 441—448 (1968).
- Fischer H.: Vergleichende Pharmakologie von Überträgersubstanzen in tiersystematischer Darstellung. *Handbuch der experimentellen Pharmakologie* Bd. XXVI, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1971.
- Frontini E., Giani G., Nikolin A., Olivani P., Histamine in regenerating liver. *Archiv für Pharmakologie* 269, 418—419 (1971).
- Garattini S., Valzelli L.: *Serotonin*, Elsevier, Amsterdam, London, New York, 1965.
- Giotti A., Mannaioni P. F.: Adrenergic influences on histamine release. *Biochemica applicata* XIV, suppl. 1, 267 (1968).
- Goldstein M.: Dopamine — hydroxylase: A copper enzyme. In: »The biochemistry of copper« ed. Peisach, J., Aisen, P., Blumberg, W. E., Academic Press, New York, 1966, 443—454.
- Goodman L. S., Gilman A.: »The pharmacological basis of therapeutics« IV. Edit. The Macmillan Comp., New York, 1970.
- Graham L. T., Jr., Shank R. P., Werman R., Aprison M. H.: Distribution of some synaptic transmitter suspects in cat spinal cord: glutamic acid, aspartic acid, -aminobutyric acid, glycine and glutamine. *J. Neurochemistry*, 14, 465 (1967).
- Haartmann, Ulla von, Kahlson G., Steinhardt, Claudia: Histamine formation in germinating seeds. *Life Sciences* 5, 1—9 (1965).
- Jaques R., Lewis G. P.: Guanethidine as a histamine liberator. *Pharmacology* 4, 316—320 (1970).
- Jasmin G.: Effect of a histamine releaser (48/80) upon development of Walker tumor. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.* 96, 570—572 (1957).
- Johnston M., Kahlson G.: Experiments on the inhibition of histamine formation in the rat. *Br. J. Pharmac. Chemother.* 30, 274 (1967).
- Kenneth B. K., Weissman A.: Marked depletion of brain serotonin by p-chlorophenylalanine. *Fed. Proc.* 25, 452 (1966).
- Košak R., Stern P.: Prilog utjecaju histamina na zarašćivanje rana. *Acta pharmaceutica Iugoslavica* 8, 47—50 (1958).
- Law L. W., Dunn T. B., Miller P. J.: *J. Nat. Cancer Inst.* 10, 179 (1949).
Cit. prema: Stern P., Japelj M., Pavletić B. »Značenje zamjene željeza i kobalta u nekim spojevima na njihova antimaligna djelovanja. Radovi XXXVII, Odjeljenje med. nauka Akademije nauka i umjetnosti BiH, knjiga 14, Sarajevo 1969.

- Loewenthal H., Jahn G.: Ztschr. Krebsforsch. 37, 439 (1932). Cit. prema Stern P., Japelj M., Pavletić B. »Značenje zamjene željeza i kobalta u nekim spojevima na njihova antimaligna djelovanja. Radovi XXXVII, Odjeljenje medicinskih nauka Akademije nauka i umjetnosti BiH, knjiga 14, Sarajevo 1969.
- Neish w. J. P.: Phenylacetic acid as a potential therapeutic agent for the treatment of human cancer. *Experientia* 27, 860 (1971).
- Parratt J. R., West G. B.: 5-Hydroxytryptamine and the anaphylactoid reaction in the rat. *J. Physiol. (Lond.)* 139, 27 (1957).
- Popov N., Matthies H.: Some effects of monoamine oxidase inhibitors on the metabolism of -aminobutyric acid in rat brain. *J. Neurochemistry* 16, 899 (1969).
- Scheinberg J. H., Sternlieb L.: Penicillamine as the basis of therapy in Wilson's disease, in: »Metal-binding in medicine« eds. Seven, M. J. Lippincot, H. B. Co, Philadelphia (1960).
- Schmähl D.: privatno saopštenje.
- Stern P.: »Symposium on Substance P.« Naučno društvo NRBiH. Posebna izdanja, vol. I., knjiga 1, Odjeljenje medicinskih nauka, Sarajevo 1961.
- Taylor R. J., Stubbs C. S., Jr., Ellenbogen L.: Tyrosine hydroxylase inhibition in vitro and in vivo by chelating agents. *Biochemical Pharmacol.* 18, 587—594 (1969).
- Tomić S., Vukčević S.: O imunološkom aspektu raka. *Medicinski vjesnik*, br. 1—2, 25—41, 1968.
- Tripod J.: Tierexperimenteller Nachweis der Affinität von Desferal für Eisen. *Schweiz. med. Wschrft.* 93, 969—973 (1963).
- Vane J. R., Wolstenholme G. E. W., O'Connor M.: »Adrenergic Mechanisms«, J. a. A. Churchill, Ltd, London, 1960.
- Zeller E. A.: The fate of histamine in the body, with particular reference to the enzymology of histamine oxidation. In: »Histamine« edit. Wolstenholme, G. E. W., O'Connor, C. M., J. and A. Churchill, Ltd, London. 1956, p. 339.

