

UTICAJ ASKORBINSKE KISELINE NA RAZVOJ EKSPERIMENTALNOG MAMARNOG ADENOKARCINOMA U MI{EVA

Zorica Pavlovi} ¹, Voja Pavlovi} ² i Zoran Pavlovi} ³

Ispitivan je uticaj visokih doza askorbinske kiseline pri eksperimentalnoj indukciji mamarnog adenokarcinoma. Za eksperimente su kori}ene `enke CBA/H mi{eva. @ivotinje su bile podeljene u dve grupe: kontrolna (K) i eksperimentalna grupa (I, II, III). Mi{evi kontrolne grupe (K) su enteralno gastri-nom sondom, dobijali po 0,5 ml fiziolo{kog rastvora, a mi{evi eksperimentalne podgrupe I po 10, podgrupe II po 100, a mi{evi podgrupe III po 1000 mg askorbinske kiseline/kg telesne mase/dan.

Sve `ivotinje, kontrolne i eksperimentalne grupe, su, na po-etku ogleada, intramuskularnom inokulacijom u butnu muskulaturu, dobile po 5×10^6 `ivih }elija mamarnog adenokarcinoma. U toku, i na kraju, eksperimenta ispitivane su telesne mase, mase mamarnog adenokarcinoma i slezine, celularnost slezine, kao i dinamika kretanja ukupnog broja leukocita i polimorfonuklearnih leukocita.

Dobijeni rezultati pokazuju da primena visokih doza askorbinske kiseline smanjuje telesnu masu mi{eva, smanjuje masu adenokarcinoma, smanjuje masu i celularnost slezine i modulira rast adenokarcinoma kod CBA/H mi{eva. Sa porastom doze askorbinske kiseline zna-ajno se smanjuje ukupan broj leukocita i broj neutrofilnih leukocita. *Acta Medica Medianae* 2004; 43(3): 5-9.

Klju-ne re-i: mamarni karcinom, mi{, askorbinska kiselina, leukociti

Dom zdravlja u Ni{u¹
Institut za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Ni{u²
Hematolo{ka klinika Klini-kog centra u Ni{u³

Kontakt: Zorica Pavlovi}
Dom zdravlja
18000 Ni{, Srbija i Crna Gora

Uvod

Smatra se da faktori okoline imaju zna-ajnu ulogu u nastanku razli-utih vrsta karcinoma (1,2). Me|u njima od posebne va`nosti su faktori ishrane koji sadr`e inicijatore i promotore karcinogeneze ili deluju kao genotoksi-ni karcinogeni. Sa druge strane, na pojavu malignih bolesti mogu uticati i pojedini nedostaci u ishrani (3,4). Tako su Marshal i sar. (5) pokazali da rizik od nastanka oralnog karcinoma raste sa smanjenjem unosa vitamina A i vitamina C (askorbinske kiseline). Ove ~injenice potkrepljuju i rezultati Graham-a i sar. (6) da vitamin C ima preventivnu ulogu u nastanku karcinoma larinksa. Nekoliko epidemiolo{kih studija je, tako|e, pokazalo da konzumiranje vitamina C sa hranom smanjuje rizik od pojave gastrointestinalnih i drugih malignih tumora (7,8). Istra`ivanja Cameron-a i Pauling-a (9) pokazala su povoljan efekat primene visokih doza vitamina C na pre`ivljavanje bolesnika u terminalnom stadijumu ma-

line bolesti, {to nisu potvrdila istra`ivanja Cregan-a i sar. (10).

Publikovani su i rezultati nekoliko eksperimentalnih studija o odnosu vitamina C i malignih tumora. Pauling i sar. (14) su pokazali da spontana pojava mamarnog karcinoma u mi{eva korelira sa smanjenjem koncentracije askorbinske kiseline u serumu. Frazier i McGinn objavili su podatke da dodavanje vitamina C u vodu za pi`e u dozi od 1 mg/ml dovodi do zna-ajnog pove}anja vremena pre`ivljavanja C₃H / HEJ mi{eva posle implantacije }elija adenokarcinoma dojke (22). Me|utim, Abul-Haij i Kelliher nisu dobili iste rezultate koriste}i sli-an eksperimentalni model (23).

U ovom radu `eleli smo da na modelu eksperimentalnog mamarnog adenokarcinoma u CBA/H mi{eva ispitamo uticaj doze vitamina C od 100 mg / kg telesne mase (t.m.) i 1000 mg / kg t.m. na produ`avanje vremena pre`ivljavanja ovih `ivotinja u odnosu na kontrolu. Na osnovu dobijenih rezultata mogli bi bolje da se sagledaju mogu}i mehanizmi delovanja vitamina C na tok i razvoj eksperimentalnog mamarnog adenokarcinoma.

Materijal i metode rada

Eksperimentalne `ivotinje

U eksperimentima su kori}ene `enke mi{eva, soja CBA / H, starosti 7 do 8 nedelja, telesne mase od

20 do 24 g. Do eksperimenta `ivotinje su `ivele pod uobi-ajenim laboratorijskim uslovima. Hranjene su peletiranom hranom, a vodu su dobijale iz pojilica *ad libitum*. U vodu za pi}e dodavani su vitamini B grupe. Za eksperimente je utro{eno 60 mi{eva.

Indukcija eksperimentalnog tumora

Indukcija tumora u eksperimentalnih `ivotinja je vr{ena ubrizgavanjem 5×10^6 `ivih }elija mi{jeg marnog adenokarcinoma u butnu muskulaturu. Nakon toga `ivotinje su metodom slu-ajnog izbora raspodeljene u kontrolnu i tri eksperimentalne podgrupe (I, II i III). Mi{evi eksperimentalnih podgrupa su dobijali rastvor askorbinske kiseline, putem gastri-*ne* sonde, u ukupnoj zapremini od 0,5 ml i to 5 dana u toku nedelje. Eksperimentalna podgrupa I je dobijala 10 mg askorbinske kiseline /kg telesne mase (t.m.), eksperimentalna podgrupa II je primala 100 mg/kg t.m. a eksperimentalna podgrupa III 1000 mg/kg t.m. Askorbinska kiselina je rastvarana u fiziolo{kom rastvoru. Mi{evi kontrolne grupe dobijali su istu zapreminu fiziolo{kog rastvora.

@ivotinje su `rtvovane etarskom anestezijom nakon 7, 14. i 21. dana od indukcije tumora. U svakoj grupi bilo je po 5 `ivotinja. Posle va|enja tumora i slezine merena je njihova masa.

Statisti-ka analiza

Za statisti-ku obradu rezultata kori{en je Student-ov t test za male uzorke. Statisti-ka zna-ajnost izme|u ispitivanih grupa je definisana na nivou $p < 0,05$.

Rezultati

Sve `ivotinje, kontrolne i eksperimentalne grupe, izmerene su na po-etku ogleada, kao i 7, 14. i 21. dana eksperimenta. Dobijene vrednosti prikazane su na Tabeli 1.

Tabela 1. Efekat razli-utih doza askorbinske kiseline na dinamiku promena telesne mase u mi{eva tokom razvoja eksperimentalnog marnog adenokarcinoma (g)

Grupa	Dani eksperimenta		
	7. dan	14. dan	21. dan
Kontrolna	20.10 ± 2.28	22.72 ± 2.28	27.90 ± 2.49
Eksperim.	19.08 ± 2.72	21.58 ± 0.41	26.04 ± 0.81
Eksperim. II	18.94 ± 0.61	20.20 ± 1.33	15.55 ± 1.
Eksperim. III	17.64 ± 1.29	19.22 ± 0.94	25.04 ± 1.27

Telesna masa `ivotinja kontrolne grupe bila je uvek ve}a od prose-*ne* telesne mase `ivotinja eksperimentalne grupe.

Svakih 7 dana, u toku eksperimenta, `rtvovano je po 5 mi{eva svake podgrupe, va|en je marni

tumor i merena njegova telesna masa. Dobijene vrednosti su prikazane na Tabeli 2.

Tabela 2. Efekti razli-utih doza askorbinske kiseline na dinamiku promena mase tumora u mi{eva tokom razvoja eksperimentalnog marnog karcinoma (g)

Grupa `ivotinja	Dani eksperimenta		
	7. dan	14. dan	21. dan
Kontrolna (K)	0,5060±0,0041	4,2500±0,9	9,7960±1,03
Eksperim. I	0,4300±0,032	4,0860±0,87	8,8740±0,88
Eksperim. II	0,4780±0,037	2,9740±0,05	9,1228±0,99
Eksperim. III	0,4340±0,046	2,9300±0,07	8,3740±0,86*

Prikazane su srednje vrednosti ± SD za po 5 `ivotinja u grupi

* = p manje 0.05 u odnosu na kontrolu

Ova tabela pokazuje da je u eksperimentalnim grupama mi{eva rast tumora, meren preko njegove ukupne mase, bio sporiji u odnosu na kontrolnu grupu. Me|utim, statisti-ki zna-ajna razlika u masi tumora zapa`ena je samo 21. dana i to izme|u III eksperimentalne podgrupe (mi{evi tretirani askorbinskom kiselinom u dozi od 1000 mg/kg t.m.) i kontrolne grupe ($t=2,281$; $p < 0,05$).

Posle `rtvovanja `ivotinja va|ena je i merena slezina kod svake `ivotinje. Dobijeni rezultati, kao srednje vrednosti za svaku podgrupu, prikazani su na Tabeli 3.

Tabela 3. Uticaj askorbinske kiseline na masu slezine u mi{eva tokom razvoja eksperimentalnog marnog karcinoma (mg)

Grupa `ivotinja	Dani eksperimenta		
	7. dan	14. dan	21. dan
Kontrolna (K)	148±10	342±57	488±70
Eksperim. I	138±15	296±38	408±12*
Eksperim. II	122±12**	248±43*	436±85
Eksperim. III	110±21**	262±49*	384±63*

Prikazane su srednje vrednosti ± SD za 5 `ivotinja u grupi

* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$ u pore|enju sa odgovaraju}om kontrolom

Ovi nalazi pokazuju da je najve}a masa slezine verifikovana kod mi{eva kontrolne grupe, a da je najmanja masa slezine dobijena kod `ivotinja koje su dodatno dobijale najve}u dozu (1.000 mg) askorbinske kiseline.

Ova razlika je statisti-ki visoko zna-ajna ($t=2,207$; $p < 0,01$).

Za ispitivanje celularnosti slezine opredelili smo se obzirom na promene u njenoj masi i -injenici da je ona u mi{eva najve}i periferni limfoidni organ, koji je najzna-ajniji izvor limfocita za ex vivo i in vivo prou-avanje. Dobijeni rezultati celularnosti prikazani su na Tabeli 4.

Tabela 4. Efekat razli-utih doza askorbinske kiseline na dinamiku promena celularnosti slezine u mi{eva tokom razvoja eksperimentalnog mamarnog karcinoma ($\times 10^7$)

Grupa ivotinja	Dani eksperimenta		
	7. dan	14. dan	21. dan
Kontrolna (K)	8,42 \pm 0,67	14,02 \pm 1,37	26,38 \pm 4,47
Eksperim. I	8,67 \pm 1,04	11,58 \pm 2,12*	22,46 \pm 5,57
Eksperim. II	7,57 \pm 0,17*	12,94 \pm 1,72	22,26 \pm 4,32
Eksperim. III	7,02 \pm 0,20*	11,54 \pm 1,55*	17,68 \pm 3,76*

Prikazane su srednje vrednosti \pm SD za ivotinja u grupi

* $p < 0.05$

Celularnost slezine progresivno raste kod svih ivotinja. U mi{eva eksperimentalnih podgrupa porast celularnosti slezine je bio manji u odnosu na kontrolnu grupu. Na kraju ispitivanog perioda (21. dan) najve}e smanjenje celularnosti slezine (oko 35%), u odnosu na kontrolu, u-injeno je u ivotinja III eksperimentalne podgrupe (1.000 mg/dan).

U perifernoj krvi odre|ivan je ukupan broj leukocita. Dobijeni rezultati prikazani su na Tabeli 5.

Tabela 5. Efekat razli-utih doza askorbinske kiseline na dinamiku promena ukupnog broja leukocita u perifernoj krvi mi{eva tokom eksperimentalnog mamarnog karcinoma (mm^3)

Grupa ivotinja	Dani eksperimenta		
	7. dan	14. dan	21. dan
Kontrolna (K)	5.000 \pm 1.208	18.320 \pm 2.508	16.770 \pm 2.880
Eksperim. I	5.960 \pm 1.545	12.040 \pm 3.519	9.800 \pm 2.810
Eksperim. II	5.080 \pm 1.368	4.840 \pm 952	12.520 \pm 6.658
Eksperim. III	3.360 \pm 328	6.040 \pm 2.438	12.200 \pm 1.476*

Postoji statisti-ki zna-ajna razlika izme|u broja leukocita kod kontrolne grupe i mi{eva tretiranih sa 1000 mg askorbinske kiseline ($t=3.153$, p manje 0.01).

Analiza diferencijalne leukocitarne formule pokazuje pove}anje broja segmentiranih leukocita u ivotinja kontrolne grupe u odnosu na ivotinje eksperimentalne podgrupe (Tabela 6).

Tabela 6. Efekat razli-utih doza askorbinske kiseline na dinamiku promena apsolutnog broja segmentiranih leukocita u perifernoj krvi mi{eva tokom razvoja eksperimentalnog mamarnog karcinoma

Grupa ivotinja	Dani eksperimenta		
	7. dan	14. dan	21. dan
Kontrolna (K)	2.250 \pm 280	8.845 \pm 750	9.525 \pm 819
Eksperim. I	2.825 \pm 310	4.792 \pm 360	3.842 \pm 345**
Eksperim. II	2.022 \pm 240	1,607 \pm 148	4.808 \pm 398*
Eksperim. III	1.404 \pm 135	2.645 \pm 235	5.148 \pm 425*

* = p manje 0.05; ** = p manje 0.01 u pore|enju sa odgovaraju}om kontrolom

Broj segmentiranih leukocita progresivno raste u mi{eva kontrolne grupe i najve}i broj je 21. dana. Me|utim, kod mi{eva eksperimentalnih podgrupa je statisti-ki zna-ajno ni`i.

Diskusija

Pro{lo je vi{e od 70 godina od onoga dana kada je Szent György izolovao iz kore nadbubre`ne `lezde jednu kristalnu supstancu koju je nazvao heksuronska kiselina. Nekoliko godina kasnije, Szent György je otkrio da je to ustvari davno tra`eni vitamin C. Za ovo otkri}e on je 1937. godine dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu.

Od tog otkri}a pa do danas razja`njena su mnogobrojna terapijska svojstva askorbinske kiseline, u prevenciji i terapiji gripa, prehlade, kardiovaskularnih defekata, visokog nivoa holesterola, virusnih infekcija, mentalnih depresija, {izofrenije, izosenzibilizacije u trudno}i, sintezi antitela, sintezi kolagena, antioksidativnih svojstava i dr. (14, 15). S druge strane, u literaturi ima dosta klini-kih i eksperimentalnih podataka koji negiraju korisne efekte visokih doza askorbinske kiseline (10).

Iz tih razloga prirodno se name}u dva pitanja:

1. Za{to tako mnogo istra`iva-a i biv{ih bolesnika veruje da su ovi korisni efekti stvarno vezani za delovanje askorbinske kiseline, dok druga grupa istra`iva-a negira i osporava korisna svojstva vitamina C?

2. Na koji na-in se mo`e objasniti mnogostruka aktivnost i visoki medicinski potencijal uno{enja visokih doza askorbinske kiseline?

Jo{ 1957. godine Burns je ukazao na -injenicu da ~ovek, majmun, zamorac i neke vrste ptica nisu sposobni da konvertuju L-gulonolakton u L-askorbinsku kiselinu, jer im nedostaje enzim L-gulonolakton-oksidaza (11). To je onaj korak koji nedostaje u biosintezi askorbinske kiseline u jetri ovih ivotinjskih vrsta. Taj nedostatak je posledica brisanje gena (12, 13).

Zbog toga ~ovek je nesposoban da sinteti}e askorbinsku kiselinu za svoje potrebe. Zato je prinu|en na svakodnevni egzogeni unos vitamina C. Prema mi{ljenju Linus Pauling-a, dobitnika dveju Nobelovih nagrada, minimalna dnevna doza askorbinske kiseline, koja je neophodna da spre-i pojavu skorbuta kod ~oveka, jeste 10 mg/dan. Me|utim, ova koli-ina je nedovoljna da obezbedi vra}anje u tkiva one koli-ine askorbinske kiseline koja je potro{ena u toku stresa, razorena u toku virusnih i bakterijskih infekcija, a posebno u toku malignih procesa (14). Rezultati mnogobrojnih klini-kih i animalnih studija idu u prilog Pauling-ovom mi{ljenju. Jo{ 1951. godine bilo je pokazano da, bolesnici koji boluju od malignih oboljenja, obi-no imaju manju koncentraciju askorbinske kiseline u plazmi, ~esto puta samo 50% od koncentracije askorbinske kiseline kod zdravih osoba. Pad koncentracije askorbinske kiseline u krvi dovodi do pada i u leukocitima, ~ime se remeti njihova funkcija, smanjuje njihova fagocitna sposobnost, smanjuje digestija bakterija i drugih }elija stranih organizmu, uklju-uju}i i maligne }elije (15).

Pove}ano iskori{}avanje askorbata od strane malignih }elija, pra}eno je povla-enjem askorbata iz

rezervoara ka stromi malignih }elija. Chinoy je 1972. godine pokazao da maligno tkivo sadr`i mnogo ve}u koncentraciju askorbinske kiseline u odnosu na zdravo tkivo, i da je najve}a koncentracija na periferiji tumora (16).

Danas je poznato da se iz malignog tkiva osloba|aju velike koli-ine lizozomalne glikozidaze-hijaluronidaze, koja u mikrosredini }elija, izaziva rapidnu promenu fiziko-hemijske strukture matriksa, smanjuje viskozitet osnovne supstance i smanjuje uzajamne adhezencije tumorskih }elija, kao i razaranje strukturne barijere (9). Cameron je dokazao da je askorbinska kiselina neophodna za sintezu specifi-*ne* frakcije glikoproteina, poznate kao PHI (Physiological inhibitor) koji mo`e da blokira *~*itav proces depo-limerizacije glikozamino-glikana, i generalizovanu depolimerizaciju matriksa (17).

Rezultati ove studije pokazuju da masa mamarnog adenokarcinoma, u mi{eva kontrolne grupe, progresivno raste tokom eksperimentalnog perioda, i da je ona zna-ajno ve}a od prose-*ne* mase mamarnog adenokarcinoma mi{eva eksperimentalne grupe. Sli-ni su i rezultati telesne mase, kao i mase slezine.

Porast broja leukocita, kod mi{eva kontrolne grupe, verovatno je posledica nedostatka dovoljnih koli-ina askorbinske kiseline u njima i smanjene fagocitne aktivnosti. Ovaj nalaz je u skladu sa rezultatima Yonemoto-a i sar. koji su pokazali da visoke doze askorbinske kiseline dovode do porasta broja inaktivnosti limfocita, kao i porasta blastne transformacije limfocita (18,22,23).

Kakav je mehanizam ovih promena te{ko je za sada dati ta-*an* odgovor. Na{i rezultati pokazuju da vitamin C na doznovavisan na-*in* smanjuje masu tumora pri *~*emu je najve}a doza imala i najja-*i* efekat. Smanjenje tumora mo`e biti posledica direktnog

delovanja askorbinske kiseline na proliferaciju malignih }elija ili indirektnog efekta na stimulaciju proliferacije fibroblasta i sinteze kolagena. Iako je direktan inhibitorni efekat visokih doza askorbinske kiseline na proliferaciju malignih }elija prikazan u nekim in vitro ispitivanjima (7,15,24) detaljni mehanizmi nisu dovoljno prou-*eni*. Poznato je da se iz malignog tkiva osloba|aju velike koli-ine lizozomalne hijaluronidaze koja razgra|uje hijaluronate, menja njegove fizikohemijske karakteristike i na taj na-*in*, uklju-*uju*ji viskozitet i adhezivnost. Askorbinska kiselina je neophodna za sintezu jednog proteina (fiziolo{ki inhibitor hijaluronidaze) koji blokira proces depolimerizacije glikozamino-glikana i depolimerizaciju matriksa (17). Tokom rasta tumora iscrpljuju se rezervoari askorbinske kiseline, posebno u centralnim zonama tumora. Time se smanjuje sinteza ovog inhibitora i stvaraju neophodni uslovi za br`i rast malignih }elija (19,20, 21,25). Zbog toga je logi-*no* pretpostaviti da }e primena visokih doza askorbinske kiseline delovati protektivno na usporavanje rasta tumora.

Mogu}e je da je askorbinska kiselina jedan od faktora koji mo`e da uspori malignu infiltraciju, smanji snabdevanje tumorskih }elija hranljivim supstancama i na taj na-*in* modulira rast mamarnog karcinoma u CBA/H mi{eva.

Zaklju-*ak*

Primena visokih doza askorbinske kiseline, kod *~*enki CBA/H mi{eva, smanjuje masu eksperimentalnog mamarnog adenokarcinoma, smanjuje masu i celularnost slezine, smanjuje ukupan broj leukocita i neutrofila i modulira rast mamarnog adenokarcinoma kod CBA/H mi{eva.

Literatura

- Higginson J, Muir CS. Environmental carcinogenes: Misconceptions and limitations to cancer control. *J Natl Cancer Inst* 1979; 63:1291-8.
- Ross LP. Future possibilities in the prevention of breast cancer Fat and fiber breast cancer research. *Breast Cancer Res* 2000; 2: 268-76.
- Berg JW. Can nutrition explain the pattern of international epidemiology of hormone-dependent cancers? *Cancer Res* 1975; 35: 3345-50.
- Elliot M JR, Chithan K, Theoharis CT. The effects of plant flavonoids on Mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 673-751.
- Marshall L, Graham S, Mettlin C, Shedd G, Swanson M. Diet in the epidemiology of oral cancer. *Nutr Cancer* 1982; 3:145-9.
- Graham S, Mettlin C, Marshall J, Priore R, Rzepka T, Shedd D. Dietary factors in the epidemiology of cancer in larynx. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 675-80.
- Zaridze DG, Muir CS, McMichael AJ. Diet and cancer: Value of different types of epidemiological studies. *Nutr Cancer* 1985; 7: 155-66.
- Vojdani A, Bazargan N, Vojdani E, Wright J. New evidence for antioxidant properties of vitamin C. *Cancer Detect Prev* 2000; 24(6): 508-23.
- Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci* 1976; 73: 3685-9.
- Creagan ET, Moertal CG, O'Fallon JR, Schutt AJ, O'Connell MJ, Rubin J, et al. Failure of high-dose vitamin C therapy to benefit patients with advanced cancer-a control trial. *New Engl J Med* 1979; 301: 687-90.
- Burns JJ, Evans C, Trousof N. Stimulatory effect of barbital on urinary excretion of L-ascorbic acid and non-conjugated D-glucuronic acid. *J. Biol Chem* 1957; 227:785-92.
- Stone I. Genetic disease hypoascorbinemia. *Acta Geneticae Mediciniae et Gemellogiae* 1967; 16:52-8.
- Chatterjee IB, Majumder AK, Nandi BK, Subramanian N. Synthesis and some major functions of vitamin C in animals. *Acad Sci* 1972;258:24-31.
- Pauling L, Nixon JC, Stitt F, Marcuson R, Dunham WB, Barth R, et al. Effect of dietary ascorbic acid on the

- incidence of spontaneous mammary tumor in RIII mice. Proc Natl Acad Sci 1985; 82: 5185-9.
15. Bogdansky O, Wroblewsky F, Markardt B. Concentrations of ascorbic acid in plasma and white cells of patients with cancer and non-cancerous chronic diseases. Cancer Res 1951; 11: 678-84.
 16. Chinoy NJ. Histochemical studies on ascorbic acid in human cancerous tissue and its significance. J Anim Morphol Physiol 1972; 19: 238-46.
 17. Cameron E. Hyaluronidase and cancer. New York: Pergamon. Oxford, 1966; 70-89.
 18. Pavlović Z. Preventivno i terapijsko svojstvo askorbinske kiseline pri eksperimentalnoj indukciji malignih procesa. Doktorska disertacija. Niš, Univerzitet u Nišu; 1993.
 19. Anderson R, Osthusen R, Maritz R, Theron A, van Rensburg AL. The effects of increasing weekly doses of ascorbate on certain cellular and humoral immune functions in normal volunteers. Am J Clin Nutr 1980; 33: 71-82.
 20. Eftychis H, Anderson R. Prevention of induction of suppression activity in human mononuclear leucocytes by ascorbate and cysteine. Int J Vitam Nutr Res 1983; 53: 398-407.
 21. Barnes MJ, Kodicek E. Biological hydroxylations and ascorbic acid with special regard to collagen metabolism. Vitam Horm 1972; 30: 1-19.
 22. Frazier T, McGinn M. The influence of magnesium, calcium, and vitamin C on tumor growth in mice with breast cancer. J Surg Res 1979; 27: 318-20.
 23. Abul-Hajj Y, Kelliher M. Failure of ascorbic acid to inhibit growth of transplantable and dimethylbenzanthracene induced rat mammary tumors. Cancer Lett 1982; 17: 67-73.
 24. Field CJ, Johnson IR, Schley PD. Nutrients and their role in host resistance to infection. L Leukoc Biol 2002; 71(1): 16-32.
 25. Long CL, Maul KI, Krishnan RS, Laws HL, Geiger JW, Borghesi L, et al. Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured. J Surg Res 2003; 109(2): 144-8.

THE INFLUENCE OF ASCORBIC ACID ON DEVELOPMENT OF ADENOCARCINOMA MAMMAE IN MICES

Zorica Pavlovic, Voja Pavlovic and Zoran Pavlovic

The influence of great dosage of ascorbic acid during the experimental induction of adenocarcinoma mammae was experimented. For the experiments the female of CBA/H mice were used. The animals were divided into two groups: the control (K) and experimental (I, II, III) group. The mice of the control group were given 0.5 ml physiological solution, and the mice of experimental subgroup I were given 10, and of the subgroup II were given 100, and of subgroup III were given 1.000 mg of ascorbic acid/d.

In the beginning of experiment all animals of both control and experimental group were given 5×10^6 of live cells of adenocarcinoma mammae. During and in the end of the experiment the changes in the body weight, weight of adenocarcinoma mammae, and weight of spleen was examined.

The achieved results exemplify that the application of high doses of ascorbic acid, in the case of CBA/H mice, decreased the weight of mice, decreased the weight of adenocarcinoma mammae, decreased the mass and cellularity of spleen, and decreased stimulates the number of leucocytes. *Acta Medica Medianae 2004; 43(3): 5-9.*

Key words: *mammary carcinoma, mouse, ascorbic acid, spleen, leucocytes*