

Katedra i Zakład Patofizjologii Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Dionizy Górny

Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Zbigniew Wójtowicz

BARBARA BURAK, FRANCISZEK BURDAN,
DIONIZY GÓRNY, MACIEJ WYSKIEL, JACEK BAJ

*Zachowanie się aldehydu malonowego w osoczu
szczurów po blokadzie receptora histaminowego H₂*

Level of malondialdehyde in rat plasma after H₂ histaminic receptor blockade

Konsekwencją narastającego tempa życia jest częste występowanie sytuacji stresowych, co może prowadzić do rozwoju choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. W terapii i w profilaktyce obu jednostek chorobowych wykorzystuje się między innymi blokowanie receptora histaminowego H₂, hamując przez to wydzielanie kwasu solnego przez komórki okładzinowe żołądka (6, 8).

Antagoniści receptora histaminowego H₂, mimo że są to leki stosunkowo bezpieczne, to jednak tak jak inne środki farmaceutyczne mogą powodować działania niepożądane, wchodzić w interakcje z innymi lekami oraz zaburzać szlaki metaboliczne (2).

Obecnie dużą wagę przywiązuje się do metabolizmu tlenu, a zwłaszcza powstawania wolnych rodników i następstw ich działania, wśród których wymienia się peroksydację lipidów. Rezultatem tego procesu ma być przyspieszenie starzenia (5, 14, 15), nasilenie zmian zapalnych (1, 12, 13), a także rozwój nowotworów (1, 3).

CEL PRACY

Celem pracy była ocena wpływu cymetydyny, ranitydyny i famotydyny na natężenie procesów peroksydacji lipidów na podstawie zachowania się zawartości aldehydu malonowego (MDA) w osoczu, który jak wiadomo jest ogólnie uznanym markerem intensywności procesów peroksydacyjnych w ustroju.

MATERIAŁY I METODY

Badania przeprowadzono na samcach szczura białego szczepu Wistar, pochodzących z Hodowli Zwierząt Laboratoryjnych w Warszawie, za zgodą Uczelnianej Komisji ds. Etyki AM w Lublinie.

Zwierzętom zapewniono stałość warunków zewnętrznych, swobodny dostęp do paszy i wody. Po dwutygodniowym okresie adaptacji zwierzęta łączono w grupy doświadczalne, liczące po 10 osobników. Ogółem badano 14 grup, wśród których wyróżniono 2 grupy kontrolne: KI – po 6 tygodniach doświadczenia oraz grupa KII – po 12 tygodniach obserwacji.

Badane substancje: cymetydynę (Jelfa Poznań, Polska), ranitydynę (Glaxo Wellcome Group, Wielka Brytania) i famotydynę (Gedeon Richter LTD, Węgry) podawano dwa razy dziennie (7.00 h, 19.00 h) dootrzewnowo w 0,9% NaCl (10 ml/kg m.c.) przez 6 tygodni, po czym połowę liczebności zwierząt dekapitowano, a pozostałe uśmiercano po kolejnych 6 tygodniach, nie podając im w tym czasie leków. Wymienione wyżej substancje stosowano w dwu dawkach (tab. 1):

cymetydyna: 2,85 mg/kg m.c. (grupa C₁I); 28,5 mg/kg m.c. (grupa C₂I);

ranitydyna: 0,71 mg/kg m.c. (grupa R₁I); 7,10 mg/kg m.c. (grupa R₂I);

famotydyna: 0,285 mg/kg m.c. (grupa F₁I); 2,85 mg/kg m.c. (grupa F₂I).

Grupy zwierząt uśmiercane po kolejnych 6 tygodniach określano odpowiednio jako: C₁II, C₂II, R₁II, R₂II, F₁II, F₂II.

Zwierzęta grup kontrolnych otrzymywały sól fizjologiczną w objętościach adekwatnych (10 ml/kg m.c.) do tych, jakie podawano w grupach doświadczalnych.

Bezpośrednio po dekapitacji z bijącego serca pobierano krew do heparynizowanych probówek. Krew wirowano przez 10 min. przy 2000 g. Otrzymane osocze przeznaczono do badań laboratoryjnych.

Poziom aldehydu malonowego w przeliczeniu na 1 mg białka oznaczano metodą spektrofotometryczną na podstawie reakcji barwnej z kwasem tiobarbiturowym (11). Poziom białka oznaczono metodą Lowry'ego (12). Ocenę statystyczną wyników wykonano przy użyciu testu ANOVA. Za poziom istotności przyjęto $\alpha = 0,05$ ($p < 0,05$).

WYNIKI

W trakcie trwania doświadczenia nie padło ani jedno zwierze doświadczalne. Nie obserwowano również zmian zachowania i wyglądu. Przeprowadzone sekcje zwierząt nie wykazały zmian makroskopowych w narządach wewnętrznych.

Z badań wynika, że żaden z podawanych blokerów receptora histaminowego H₂, bez względu na czas trwania obserwacji ani stosowaną dawkę, nie powodował statystycznie znamiennych zmian zawartości aldehydu malonowego w badanym osoczu szczurów.

Jedynie w grupach otrzymujących famotydynę istniała tendencja spadkowa w zawartości MDA zarówno wobec grup kontrolnych (KI, KII), jak i pozostałych grup doświadczalnych.

Tab. 1. Dawki badanych leków oraz zawartość MDA w osoczu w grupach doświadczalnych i kontrolnych
The doses of the tested drugs and the level of MDA in experimental and control groups

Badana substancja	Grupa	Dawka (mg/kg m.c.)	Czas obserwacji (tygodnie)	Poziom MDA (nmol/mg białka)	%*	p**
	KI	–	6	0,3436 ± 0,039	100,00	p = 0,776*
	KII	–	12	0,3642 ± 0,077	100,00	p = 0,776*
Cymetydyna	C ₁ I	2,85	6	0,3496 ± 0,123	101,74	p = 0,8
	C ₁ II	2,85	6	0,4138 ± 0,098	113,61	p = 0,4
	C ₂ I	28,5	12	0,3551 ± 0,064	103,34	p = 0,8
	C ₂ II	28,5	12	0,4729 ± 0,132	129,84	p = 0,1
Ranitydyna	R ₁ I	0,71	6	0,3289 ± 0,080	95,72	p = 0,8
	R ₁ II	0,71	6	0,4303 ± 0,064	118,14	p = 0,302
	R ₂ I	7,10	12	0,4098 ± 0,149	119,26	p = 0,335
	R ₂ II	7,10	12	0,3492 ± 0,123	95,88	p = 0,8
Famotydyna	F ₁ I	0,285	6	0,2449 ± 0,052	71,27	p = 0,2279
	F ₁ II	0,285	6	0,2952 ± 0,059	81,05	p = 0,301
	F ₂ I	2,85	12	0,2991 ± 0,040	87,04	p = 0,54
	F ₂ II	2,85	12	0,3258 ± 0,135	89,45	p = 0,529

* Wartość procentowa w stosunku do odpowiedniej grupy kontrolnej

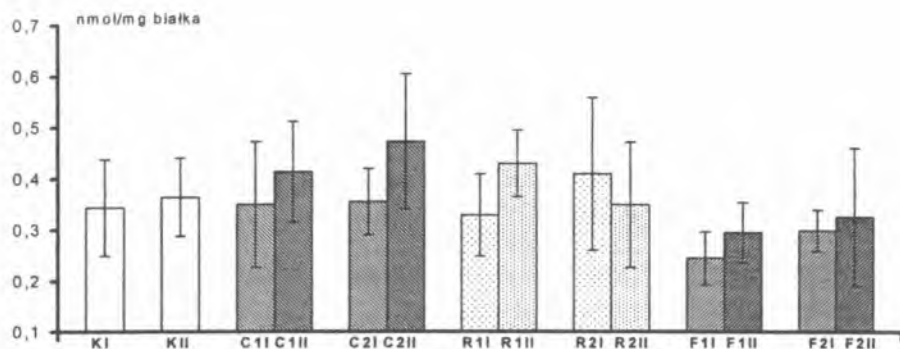
** Poziom istotności w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną

Poziom istotności pomiędzy obu grupami kontrolnymi (KI, KII)

DYSKUSJA

Użyte w doświadczeniu leki stanowią podstawową grupę terapeutyków stosowanych w chorobie wrzodowej.

Według Kornatowskiej–Kędziory i wsp. (9) u pacjentów z chorobą wrzodową procesy peroksydacji lipidów są nasilone, przy obniżonej aktywności enzymów antyoksydacyjnych. Wyrazem tego jest znaczny wzrost zawartości MDA w osoczu chorych. Stosowanie cymetydyny, ranitydyny i famotydyny poza działaniem protekcyjnym obniża poziom tego końcowego produktu procesów perok-



Ryc. 1. Poziom MDA w grupach doświadczalnych i kontrolnych
The level of MDA in experimental and control groups

sydacyjnych we krwi zarówno osób chorych, jak i zdrowych, a famotydyne wykazuje najsilniejsze działanie pod tym względem.

Ponadto cymetydyne przypisywana jest rola zmiatacza wolnych rodników tlenowych (4), dzięki czemu ma ona hamować powstawanie zmian miażdżycowych (7) oraz redukować odczyn zapalny w błonie śluzowej żołądka po niedokrwieniu (10).

Wyniki otrzymane w naszych badaniach nie pokrywają się z wymienionymi danymi, być może ze względu na obiekt i układ doświadczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Bartosz G.: *Druga twarz tlenu*. PWN, Warszawa 1985.
2. Feely J.: *Nowe leki*. III wyd., PWN, Warszawa 1994.
3. Floyd R.A.: Free radicals in arylamine carcinogenesis. [In:] *Free Radicals in Biology*, vol. IV. (Pryor W.A. Ed): Academic Press, New York 1980.
4. Friedl H.P. i wsp.: Roles of histamine, complement and xantine oxidase in thermal injury of skin. *Am. J. Pathol.*, 135, 203, 1989.
5. Harman D.: The aging process. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 78, 7124, 1981.
6. Heather D. Langfry i wsp.: Famotidine. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in peptic ulcer disease and othper allied diseases. *Drugs*, 38, 551, 1989.
7. Kamburg R.A. i wsp.: Effect of cimetidine on experimental atherogenesis in rabbits. *Biul. Eksp. Biol. Med.*, 115, 380, 199.
8. Keith M. Olsen i wsp.: Effect of single intravenous dose of histamine H2 receptor antagonists on volume and pH of gastric acid secretion in critically ill patients. *Curr. Ther. Res.*, 56, 756, 1995.

9. Kędziora–Kornatowska K. i wsp.: Effects of the H₂ histamine receptor antagonist on oxygen metabolism in some morphotic blood elements in patients with ulcer disease. *Hepatogastroenterology*, 45, 276, 1998.
10. Kitano M. i wsp.: Effects of cimetidine on acute gastric mucosal injury induced by ischemia reperfusion in rats. *Pharmacology*, 55, 154, 1997.
11. Ledwożyw A. i wsp.: The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clin. Chim. Acta*, 155, 275, 1986.
12. Lowry O.H. i wsp.: Protein measurement with the Fohlin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193, 265, 1951.
13. McCord J.M.: Oxygen derived free radicals in post ischemic injury. *N. Engl. J. Med.*, 3112, 159, 1985.
14. Perez R. i wsp.: Aging and lung antioxidant enzymes, glutathione, lipid peroxidation in the rat. *Free Radic. Biol. Med.*, 10, 35, 1991.
15. Slater T.F.: Chemical reactions of free radicals. [In:] *Free radical mechanisms in tissue injury*. (Slater T.F. cd.) London, Pion Limited, 21, 1972.

Otrz.: 1999.05.24

SUMMARY

The study evaluates the effect of cimetidine (C), ranitidine (R) and famotidine (F) on the level of the plasma malondialdehyde (MDA). The tested drugs were given intraperitoneally to the male Wistar rats twice a day, during 6 weeks' period, in two doses. C1– 2.85 mg/kg body weight (b.w.), R1– 0.71 mg/kg b.w., F1– 0.28 mg/kg b.w. The second doses (C2, R2, F2) were 10 times higher than C1, R1, F1. At the end of the 6th week of the experiment half of the animals were terminated. The remaining rats were kept for the next 6 weeks without any medications and were killed at the end of 12th week of the experiment. Blood was taken from still beating heart and centrifuged. The level of the MDA was determined from the plasma and compared to the 1 mg of the blood protein. None of administered H₂ blockers changed the malondialdehyde level in serum of the experimental rats.

