

Tamara MAJEWSKA, Anna PRASAŁ, Piotr GODLEWSKI

**Badania cytomorfologiczne nad wpływem Feldène na błonę śluzową żołądka
szczura**

Цитоморфологическое исследование влияния фельдене на слизистую оболочку желудка крысы

Cytomorphological Studies on Effect of Feldène on the Mucosa of Rat Stomach

Ostatnio ukazało się wiele publikacji na temat niesteroidowych środków przeciwpalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych (3, 8 i inni). Do leków tych należy również Feldène, firmy „Pfizer”, czyli Piroxicam (1,1-ditlenek 4-hydroksy-2-metylo-N-2-pirydylo-2H-1,2 benzotiazyno-3-karboksamidu), zalecany w chorobach reumatycznych. Związek ten szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i już po jednorazowej dawce lecznicze stężenie utrzymuje się 24 godz., a po następnych dawkach — 5–7 dni (3, 6, 8). Jak podaje piśmiennictwo, Feldène powodować może znaczne zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, prowadzące nawet do zgonu (6). W związku z powyższym postanowiliśmy zbadać błonę śluzową żołądka zwierząt doświadczalnych po podaniu tego leku w dawce 12 mg/kg, wiedząc, że LD_{50} dla szczurów wynosi 270 mg/kg (8), a dawka maksymalna na dobę dla człowieka — ok. 0,6 mg/kg.

MATERIAŁ I METODY

Do badań użyto szczurów białych rasy Wistar o m. c. ok. 250 g, które podzielono na 2 grupy: doświadczalną (5 szt.) i kontrolną (3 szt.). Zwierzętom grupy doświadczalnej podawano przez 21 dni przed porannym karmieniem sondą dożołądkowo po 3 mg Feldène rozpuszczonego w 2 cm³ wody destylowanej. Łącznie każdy szczur otrzymał 63 mg leku. Szczurom grupy kontrolnej podawano przez ten sam okres wodę destylowaną. Po 24 godz. od ostatniej dawki leku pobierano wycinki z trzonu żołądka, które utrwalano w płynie Carnoya (do badań histologicznych i wykrycia wielocukrów) i w płynie Bakera (do badań histochemicznych).

Preparaty barwiono standardową metodą: hematoksyliną i eozyną, a także wykonano następujące testy histochemiczne: aktywność adenozynotrójfosfatazy wykrywano według metody Wachsteina i Meisel, fosfatazy kwaśnej i fosfatazy zasadowej według metody Gomoriego, wielocukry metodą PAS według McManusa.

WYNIKI

Barwienie hematoksyliną i eozyną (H + E)

Błona śluzowa żołądka zwierząt doświadczalnych wykazywała znaczne zmiany w porównaniu z preparatami kontrolnymi. W wielu obszarach żołądka zamiast gruczołów właściwych występowały gruczoły podobne do jelitowych Lieberkühna, składające się z komórek walcowatych i śluzowych, a nawet komórek Panetha, umiejscowionych w ich dnie. W błonie podśluzowej obserwowano obfite nacieki limfocytarne. Oprócz wymienionych zmian zauważono u niektórych zwierząt częściowy zanik błony śluzowej (ryc. 1 i 4).

Adenozynotrójfosfataza (ATP-aza)

Enzym ten w preparatach kontrolnych był aktywny szczególnie w powierzchniowych obszarach błony śluzowej oraz w ścianach naczyń włosowatych, licznie występujących między gruczołami. W żołądku zwierząt doświadczalnych wykazywał silny odczyn w naczyniach krwionośnych błony śluzowej i podśluzowej oraz w błonach komórkowych patologicznie zmienionych gruczołów (ryc. 2).

Fosfataza kwaśna (Fk)

U zwierząt kontrolnych szczególnie komórki okładzinowe gruczołów właściwych żołądka silnie zareagowały na zastosowaną reakcję. Gruboziarnisty odczyn lokalizował się dookoła jąder komórkowych. W komórkach głównych i nabłonkowych aktywność enzymu była mniejsza (ryc. 3).

U szczurów doświadczalnych odczyn w żołądku z zanikającą błoną śluzową występował w licznych krwinkach na terenie błony podśluzowej, zaś dyfuzyjne zabarwienie obserwowano w komórkach przekształconych gruczołów i nabłonka (ryc. 4). W obszarach żołądka, które nie uległy metaplazji, odczyn na Fk zmniejszył się.

Fosfataza zasadowa (Fz)

W preparatach kontrolnych aktywność enzymu w błonie śluzowej występowała przede wszystkim w ścianach naczyń krwionośnych oraz w błonach komórkowych (ryc. 5). W żołądkach patologicznie zmienionych u zwierząt doświadczalnych odczyn obserwowano w krwinkach na terenie błony śluzowej, w naczyniach krwionośnych oraz w błonach komórkowych. W preparatach tej grupy zwierząt uwidoczniły się bardzo wyraźnie komórki kubkowe, komórki walcowate oraz w dnach gruczołów komórki Panetha. Na powierzchni błony śluzowej znajdował się nabłonek charakterystyczny dla żołądka (ryc. 6).

Wielocukry

Odczyn PAS-dodatni w żołądku zwierząt kontrolnych występował na powierzchni błony śluzowej oraz w dołkach żołądkowych i cieśniach gruczołów (ryc. 7). Błona śluzowa zwierząt doświadczalnych w niektórych obszarach żołądka wykazywała obecność wielu komórek kubkowych, których bieguny apikalne wypełnione były barwną wydzieliną. Występowały one w całym przebiegu gruczołów (podobnych do jelitowych) oraz w nabłonku wyściełającym żołądek (ryc. 8).

DYSKUSJA

Badania przeprowadzone na szczurach dały inne wyniki niż opisane w publikacjach na temat Piroxicamu (3, 8). Wiseman i Lombardino (8), szczegółowo omawiając lecznicze działanie związków należących do grupy oksykamów, podają, że u szczurów po rocznym stosowaniu Piroxicamu w ilości 10 mg/kg c.c. dziennie zauważono podrażnienie żołądka i jelit oraz nekrozę brodawek nerki. W niniejszych badaniach dawka 12 mg/kg na dobę już po 3 tygodniach stosowania wywołała częściową lub całkowitą metaplastję niektórych obszarów błony śluzowej żołądka, spotykaną w stanach przedrakowych (2, 4, 5), jak również miejscowy zanik błony śluzowej (ryc. 1 i 4). W rozległych obszarach tej ostatniej zamiast gruczołów właściwych żołądka pojawiły się gruczoły pokryte nabłonkiem jelitowym z komórkami walcowatymi (ze słabo zaznaczonym rąbkim prążkowanym), komórkami śluzowymi, a nawet komórkami Panetha (ryc. 6). Podobną metaplastję jelitową opisali Iida i wsp. (4). Występowała ona w materiale ludzkim otrzymanym z biopsji (u osób z rakiem żołądka lub zaawansowaną chorobą wrzodową). Na częściową metaplastję jelitową w żołądku zwrócili uwagę także Ming i wsp. (5), Goldman i wsp. (2) i inni.

Piroxicam, jak podaje piśmiennictwo (6, 8), hamuje syntezę prostaglandyn, fagocytozę, uwalnianie lizosomalnych hydrolaz, a także innych przekaźników zapalenia. W 95% wiąże się z białkami osocza, ulegając w ustroju szybkiemu zmetabolizowaniu.

Zachowanie się enzymów w zmienionym patologicznie żołądku charakteryzowało się tym, że: ATP-aza, zaangażowana w transporcie przez błony komórkowe oraz w procesach energetycznych wewnątrzkomórkowych, nie wykazywała znacznych zmian w aktywności, natomiast Fk znacznie obniżyła swój odczyn, zgodnie z wyżej przytoczonymi danymi (6). Zapewne zostało częściowo zahamowane trawienie wewnątrzkomórkowe. Zmniejszyła także swą aktywność Fz, biorąca udział przede wszystkim w aktywnym transporcie przez błony komórkowe. Należy też wspomnieć, że w jelicie zdrowego osobnika enzym

ten wykazuje silny odczyn w rąbku prążkowanym, w tym wypadku natomiast reakcji raczej było brak.

Metaplasza jelitowa szczególnie dobrze uwidoczniła się w preparatach poddanych metodzie PAS. Komórki śluzowe w nabłonku oraz w gruczołach zupełnie przypominały mukocyty gruczołów jelitowych (ryc. 8). W badaniach, dotyczących działania leków o podobnych właściwościach leczniczych (1) czy wpływu wagotomii na odczyny histochemiczne w żołądku (7), nie obserwowano zmian patologicznych w błonie śluzowej u szczurów. Uległy wprawdzie zaburzeniom odczyny histochemiczne w gruczołach właściwych żołądka, ale metaplazji jelitowej nie zauważono.

Podawanie Piroxicamu małpom przez okres 1 roku nie powodowało toksyczności, znosiły one ten lek wyjątkowo dobrze (8). Sądzymy jednak, że pacjenci powinni stosować go z największą ostrożnością.

PIŚMIENNICTWO

1. Ciszewska-Popiołek B.: Wpływ niektórych leków przeciwbólowych na odczyny histochemiczne w błonie śluzowej żołądka. *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Sectio D* **36**, 119, 1981.
2. Goldman H., Ming S. C.: Fine Structure of Intestinal Metaplasia and Adenocarcinoma of the Human Stomach. *Lab. Invest.* **18**, 203, 1968.
3. Grewin B.: Piroxicam in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* **4**(3), 332, 1981.
4. Iida F. i wsp.: Histochemical Studies of Mucosubstances in Metaplastic Epithelium of the Stomach, with Special Reference to the Development of Intestinal Metaplasia. *Histochemistry* **56**(3/4), 229, 1978.
5. Ming S. C. i wsp.: Intestinal Metaplasia and Histogenesis of Carcinoma in Human Stomach: Light and Electron Microscopic Study. *Cancer* **20**, 1418, 1967.
6. Podlewski K., Chwalibogowska-Podlowska A.: *Leki współczesnej terapii*. PZWL, Warszawa 1985.
7. Staszyc J., Królikowska-Prasał I.: Badania nad wpływem wagotomii na niektóre odczyny histochemiczne gruczołów żołądka. *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Sectio D* **22**, 237, 1967.
8. Wiseman E. H., Lombardino J. G.: Oxycams — A Novel Family of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* **4**(3), 280, 1981.

Otrzymano 2 XII 1986.

OBJAŚNIENIA RYCIN

Ryc. 1. Żołądek doświadczalnego szczura. Barwienie H + E. Pow. ok. 200 ×.

Ryc. 2. Żołądek doświadczalnego szczura. Reakcja na aktywność ATP-azy. Metoda według Wachsteina i Meisel. Pow. ok. 200 ×.

Ryc. 3. Żołądek kontrolnego szczura. Reakcja na aktywność Fk. Metoda według Gomoriego. Pow. ok. 200 ×.

Ryc. 4. Żołądek doświadczalnego szczura. Reakcja na aktywność Fk. Metoda według Gomoriego. Pow. ok. 200 ×.

Ryc. 5. Żołądek kontrolnego szczura. Reakcja na aktywność Fz. Metoda według Gomoriego. Pow. ok. 200 ×.

Ryc. 6. Żołądek doświadczalnego szczura. Reakcja na aktywność Fz. Metoda według Gomoriego. Pow. ok. 200 ×.

Ryc. 7. Żołądek kontrolnego szczura. Reakcja PAS według McManusa. Pow. ok. 200 ×.

Ryc. 8. Żołądek doświadczalnego szczura. Reakcja PAS według McManusa. Pow. ok. 200 ×.

РЕЗЮМЕ

Цитоморфологическое исследование желудка крысы проводилось после 21-дневного применения фельдене. Отмечено метапластическое изменение оболочки или атрофию и метапластическое изменение кишечной оболочки.

SUMMARY

The experimental rats were given Feldène for 21 days. In the stomach of these rats intestinal metaplasia or atrophy of mucosa and metaplasia were observed.

EXPLANATION TO FIGURES

Fig. 1. Stomach of experimental rat. Staining H + E. Magn. ca 200 ×.

Fig. 2. Stomach of experimental rat. Reaction to ATP-ase activity. Method acc. to Wachstein-Meisel. Magn. ca 200 ×.

Fig. 3. Stomach of control rat. Reaction of acid phosphatase activity. Method acc. to Gomori. Magn. ca 200 ×.

Fig. 4. Stomach of experimental rat. Reaction of acid phosphatase activity. Method acc. to Gomori. Magn. ca 200 ×.

Fig. 5. Stomach of control rat. Reaction of alkaline phosphatase activity. Method acc. to Gomori. Magn. ca 200 ×.

Fig. 6. Stomach of experimental rat. Reaction of alkaline phosphatase activity. Method acc. to Gomori. Magn. ca 200 ×.

Fig. 7. Stomach of control rat. Reaction PAS. Method acc. to McManus. Magn. ca 200 ×.

Fig. 8. Stomach of experimental rat. Reaction PAS. Method acc. to McManus. Magn. ca 200 ×.



