

## DZIAŁANIE MEBENDAZOLU NA AKTYWNOŚĆ DYSMUTAZY PONADTLENKOWEJ (SOD) I KATALAZY W WĄTROBIE SZCZURÓW ZARAŻANYCH *TRICHINELLA SPIRALIS*

VIKTOR TOLSTOY<sup>1</sup>, RUSŁAN SALAMATIN<sup>2,3</sup> I BARBARA GRYTNER-ZIĘCINA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra Biologii Medycznej, Białoruski Państwowy Uniwersytet Medyczny, 220116, Mińsk, prosp.Dzierżyńskiego 83, Białoruś; <sup>2</sup>Zakład Biologii Ogólnej i Parazytologii Akademii Medycznej w Warszawie, 02-004, Warszawa, ul.Chałubińskiego 5, Polska, E-mail: ruslan@ib.amwaw.edu.pl, bziecina@ib.amwaw.edu.pl; <sup>3</sup>Instytut Zoologii im. I. I. Schmalhausena Narodowej Akademii Nauk Ukrainy, 01601, Kijów, ul. Bohdana Chmielnickiego 15, Ukraina, E-mail: ruslan@izan.kiev.ua

**ABSTRACT.** *Mebendazolum's effect on the activity of superoxide dismutase and catalase in the liver of rats infected with Trichinella spiralis.* By administering mebendazolum to control the trichinella invaded white linear rats it was showed that mebendazolum does not have direct effect on activity of liver antioxidizing enzyme, however it increases prooxidantal effect of trichinella metabolite, which in condition of invaded organism appears to be a supplementary pathogenic factor.

**Key words:** catalase, mebendazolum, superoxide dismutase, *Trichinella spiralis*.

### WSTĘP

Mebendazol, ze względu na swoją wysoką skuteczność, jest szeroko wykorzystywany w leczeniu trichinellozy, chociaż często wywołuje powikłania toksyczno-alergiczne. Jedną z ich przyczyn jest hiperaktywacja procesów peroksydacji lipidów (POL) i niedostateczna wydajność obrony antyoksydacyjnej (OAO) żywiciela (Hadaś i Gustowska 1995, Tolstoy i wsp. 2001). Najbardziej prawdopodobnym czynnikiem wywołującym zakłócenia w systemie „POL-OAO” jest masowy napływ do krwioobiegu toksycznych produktów rozkładu martwych pasożytów w wyniku skutecznego szybkiego odrobaczenia żywiciela.

Jednocześnie należy także brać pod uwagę możliwość utleniającego działania samego mebedazolu, ponieważ jego cytotoksyczność nie jest wąsko selektywna i dotyczy nie tylko tkanek pasożyta (Astaf'ev 1987, Ozeretskorskaya i Sergev 1994). Stopień bezpośredniego wpływu omawianego preparatu na stan systemów antyoksydacyjnych organizmu żywiciela pozostaje niewyjaśniony. Przeprowadziliśmy więc porównawcze badanie wpływu mebendazolu na aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) i katalazy w wątrobie szczurów, podając ten preparat zarówno zarażonym jak i niezarażonym zwierzętom.

## MATERIAŁ I METODY

W eksperymencie wykorzystano samce białych szczurów linii Wistar (N=160) o średniej masie 200 g, które podzielono na 4 grupy: grupę kontrolną stanowiły zwierzęta niezarażone (KN), drugą grupę – zwierzęta, u których eksperymentalnie wywołano włośnicę, lecz nie podjęto leczenia – kontrola włośnicowa (KW); trzecią grupę – zwierzęta zarażone, które otrzymywały mebendazol (W+M); czwartą grupę – niezarażone zwierzęta, które także otrzymywały mebendazol (N+M). Mebendazol był podawany dożołądkowo w dawce 50 mg/kg raz dziennie w okresie od ósmego do dziesiątego dnia po zarażeniu zwierząt.

Szczury sekcjonowano w 14, 21, 30 i 45 dobie inwazji (każda grupa obejmowała 10 zwierząt). Fragmenty wątroby przemywano w schłodzonym roztworze soli fizjologicznej i homogenizowano w dziewięciokrotnej objętości 0,9% NaCl. We frakcji cytozolowej otrzymanej po odwirowaniu homogenatu (18000 obr/min, 30 min), metodą spektrofotometrii określono aktywność enzymów przeciwutleniających: aktywność SOD według metody Chumakova i Osinskayej (1977), aktywność katalazy według metody Mamontovej i wsp. (1994.). Uzyskane wyniki opracowano stosując analizę wariancji.

## WYNIKI I DYSKUSJA

Jak wynika z Tabeli 1, u zarażonych szczurów leczonych mebendazolem (grupa W+M) aktywność enzymów przeciwutleniających w wątrobie w 14-21 dobie po zarażeniu była niska, podobnie jak u szczurów z grupy kontrolnej (KW). W czternastej dobie aktywność SOD wynosiła zaledwie 82,5% ( $p < 0,05$ ) wartości z grupy KW (Rys. 1A). Później w grupie W+M zaobserwowano istotny statystycznie wzrost badanych wskaźników biochemicznych, tak że w trzydziestej dobie eksperymentu były one porównywalne z wartościami w grupie KN.

Po zakończeniu cyklu terapii przeciw pasożytniczej w wątrobie zarażonych zwierząt istotnie zmienia się jedynie aktywność SOD. Jej obniżenie może świadczyć o niedostatecznej ilości enzymu w rezultacie podwyższonej produkcji w hepatocytach anionorodnika ponadtlenkowego, będącego substratem enzymu (Deisseroth i Dunce 1970) albo o stymulowaniu przez mebendazol hamującego SOD działania metabolitów włośni.

Aktywność SOD u zwierząt kontrolnych, którym podawano mebendazol (grupa N+M), w czternastej dobie pozostawała na poziomie KN, co może świadczyć o braku wpływu tego enzymu wątroby na bezpośrednie działanie preparatu. Potwierdza to także różnica stanowiąca 62,4% ( $p < 0,001$ ) między wskaźnikami w grupach N+M i W+M (Rys. 1B).

Jednak w 21 dobie eksperymentu aktywność SOD w obu grupach doświadczalnych była niska i stanowiła około 72,5% wartości w KN. Biorąc pod uwagę jednokowy typ tych zmian w grupie zarażonych zwierząt i w kontrolnej grupie zwierząt

otrzymujących mebendazol można przyjąć, że sam preparat wywołuje stopniowo narastające zmiany metaboliczne w wątrobie. Po pewnym czasie następuje jednak reakcja przystosowawcza organizmu w postaci obniżenia aktywności SOD.

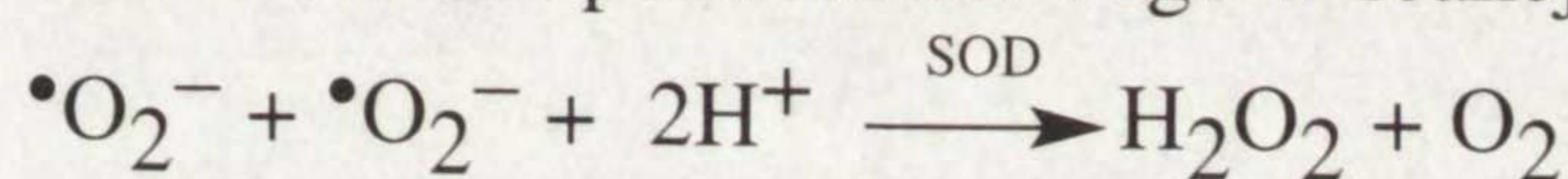
Dynamika aktywności katalazy w wątrobie szczurów otrzymujących mebendazol miała odmienny charakter. W grupie W+M wskaźniki w okresie od 14 do 21 doby pozostawały na takim samym niskim poziomie, jak u nieleczonych zarażonych szczurów, a w grupie N+M – odwrotnie – w 14 dobie aktywność katalazy wzrosła, nawet w porównaniu z KN (126%;  $p < 0,05$ ), potem nastąpiła stabilna normalizacja wskaźników. W porównaniu z aktywnością katalazy w grupie W+M, analogiczny wskaźnik w grupie N+M był znacznie wyższy i w 14 dobie eksperymentu stanowił 210,6% ( $p < 0,001$ ) a w 21 dobie – 156% ( $p < 0,05$ ).

Tabela 1. Aktywność enzymów przeciwutleniających w wątrobie białych szczurów w przebiegu włośnicy oraz przy podaniu mebendazolu ( $M \pm m$ )

Grupy zwierząt		Czas po zarażeniu			
		14. doba	21. doba	30. doba	45. doba
NK (n = 40)	SOD	110,6 ± 7,0	102,4 ± 10,0	105,7 ± 7,0	107,4 ± 8,3
	katalaza	1,09 ± 0,11	0,94 ± 0,08	1,06 ± 0,07	1,02 ± 0,09
KW (n = 40)	SOD	84,5 ± 6,1*	54,5 ± 3,6**	90,1 ± 5,7	78,8 ± 7,7*
	katalaza	0,68 ± 0,06*	0,58 ± 0,05**	0,96 ± 0,06	0,85 ± 0,07
W+M (n = 40)	SOD	69,7 ± 5,7**	73,1 ± 6,6*	115,0 ± 5,8	110,3 ± 2,7
	katalaza	0,65 ± 0,06*	0,62 ± 0,07*	1,19 ± 0,05	1,05 ± 0,12
N+M (n = 40)	SOD	113,2 ± 7,7	75,3 ± 7,9*	108,4 ± 7,1	102,1 ± 9,6
	katalaza	1,37 ± 0,07*	0,97 ± 0,08	0,99 ± 0,08	1,16 ± 0,09

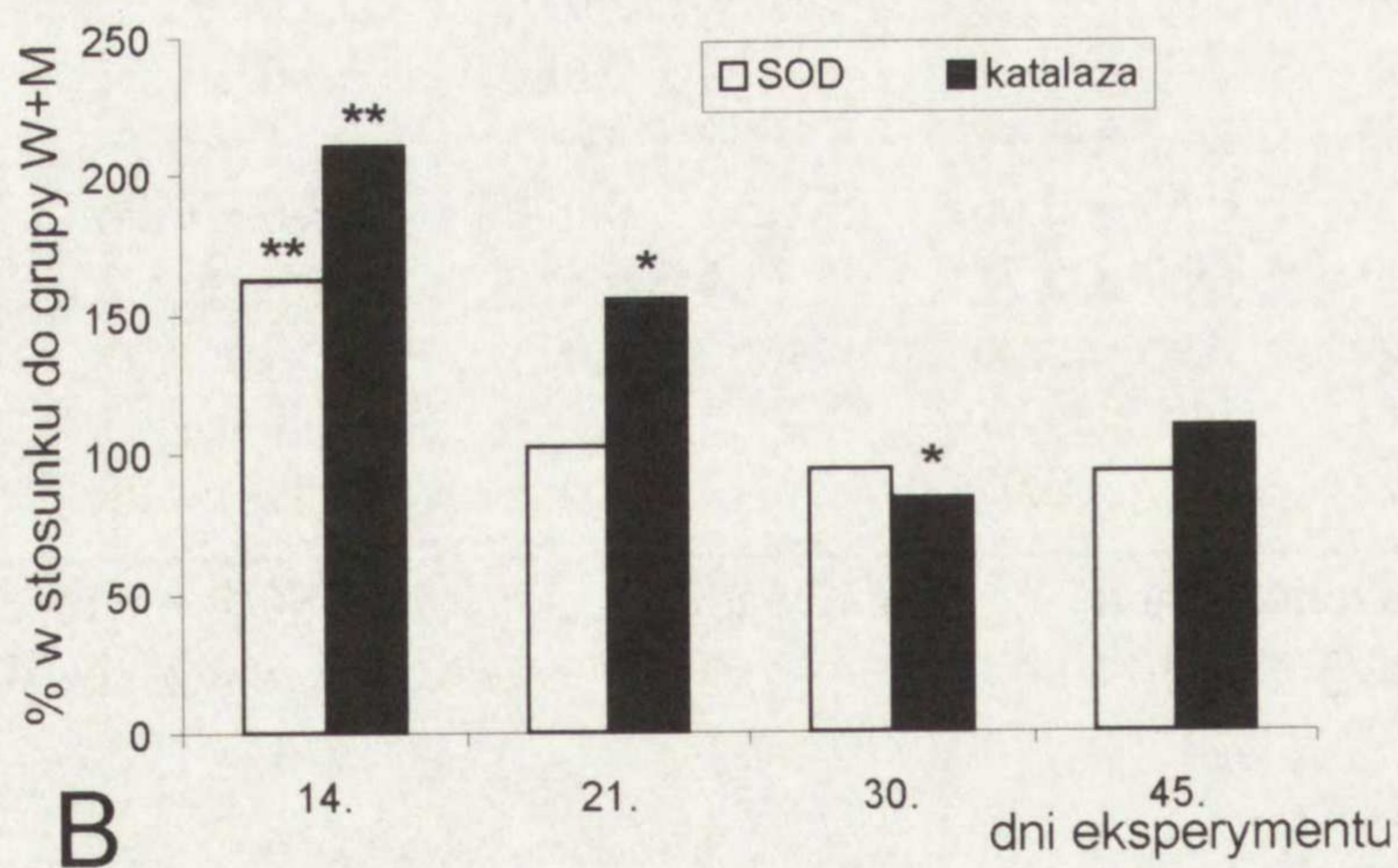
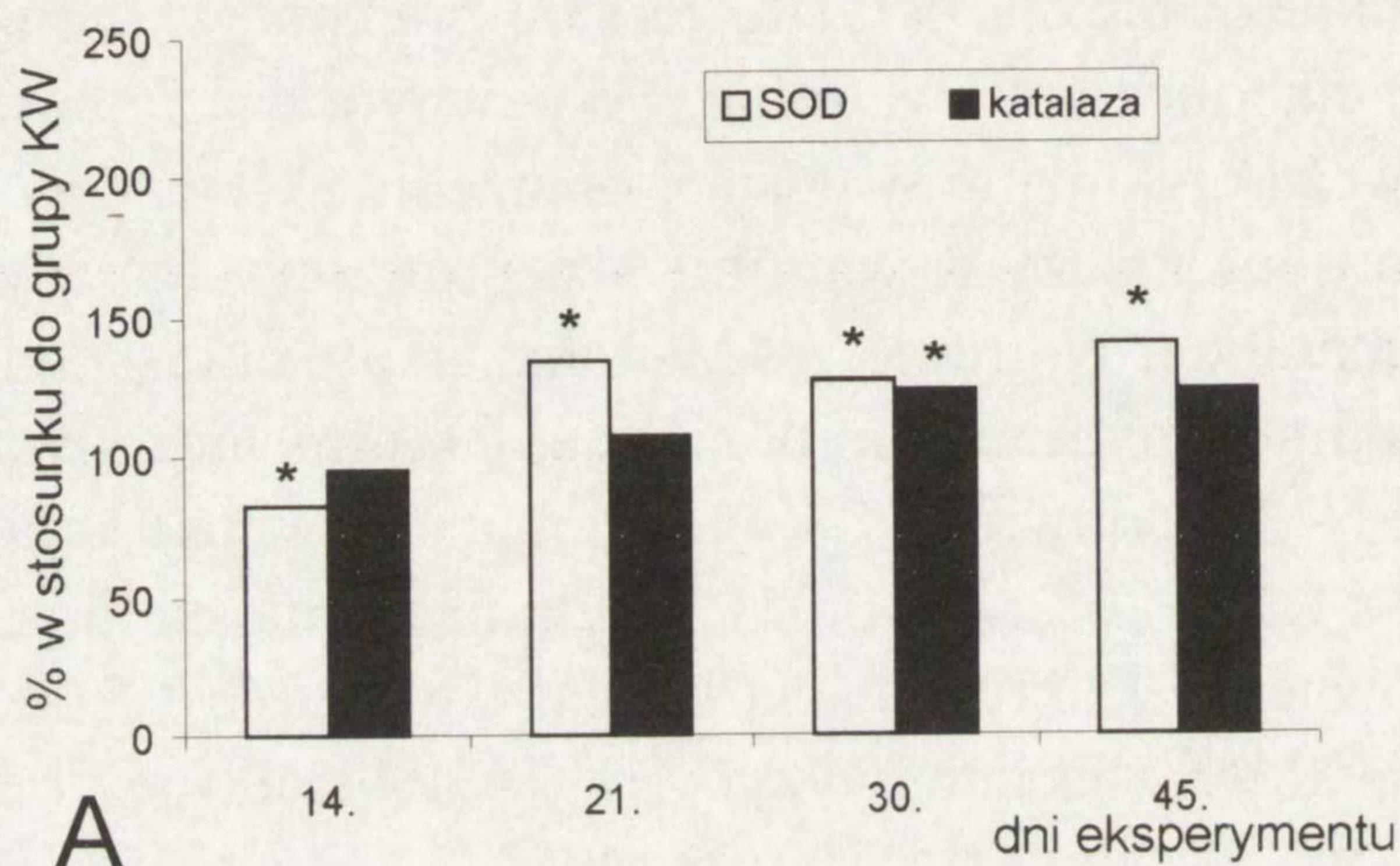
Wszystkie wskaźniki w przeliczeniu na 1 g tkanki wątroby: aktywność SOD mierzono w kU/g; aktywność katalazy – w  $\beta$  mkat/g; \*\* –  $p < 0,001$ ; \* –  $p < 0,05$  w stosunku do wartości wskaźników w grupie NK

Podanie mebendazolu prawdopodobnie stymuluje tworzenie się nadtlenków w komórkach wątroby, które są substratem dla katalazy, co prowadzi do kompensacyjnego wzrostu aktywności tego enzymu u zwierząt kontrolnych. Być może tworzenie nadtlenków w większym stopniu stymulowane jest przez metabolity pasożytów i dlatego u chorych zwierząt, aktywność katalazy w wątrobie jest hamowana przez nadmiar substratu. Po odrobaczeniu szczurów mebendazolem nie obserwowano statystycznie istotnych zmian aktywności katalazy w porównaniu z grupą WK. Przyczyną tego może być jednoczesne obniżenie się aktywności SOD, która katalizuje dysmutację anionorodnika ponadtlenkowego w reakcji:



(Deisseroth i Duncce 1970), tym samym podtrzymując zawartość nadtlenków w komórkach wątroby na stałym poziomie.

Mebendazol, jak się wydaje, nie wpływa bezpośrednio na aktywność wskazanych enzymów przeciwutleniających, ale wzmacnia procesy tworzenia się nadtlen-



Rys. 1. Dynamika aktywności enzymów przeciwutleniających w wątrobie szczurów po podaniu mebendazolu zarazonym włośniami (A) i niezarazonym (B) zwierzętom (\* – różnice w porównywalnych grupach są istotne statystycznie)

ków, co prowadzi do zmiany metabolizmu komórkowego w wątrobie wraz z obniżeniem aktywności SOD. W warunkach zarzonego organizmu efekt ten ma znaczenie patogenetyczne, ponieważ przy leczeniu włośnicy jest bardziej widoczny i towarzyszy mu znaczne upośledzenie enzymatycznego ogniwa OAO tkanek żywiciela.

#### WNIOSKI

(1) Odrobaczenie szczurów chorych na włośnicę mebentazolem prowadzi do obniżenia aktywności SOD i utrzymania aktywności katalazy w wątrobie w okresie od

14 do 21 doby na takim samym niskim poziomie jak u nieleczonych zarażonych zwierząt.

(2) Wzrost aktywności katalazy w wątrobie w 14 dobie i następujące po tym obniżenie aktywności SOD w 21 dobie eksperymentu, po podaniu zwierzętom kontrolnym mebendazolu, może być kompensacyjno-przystosowawczą reakcją organizmu na zmiany procesów metabolicznych w komórkach wątroby w wyniku działania preparatu.

(3) Mebendazol nie wywiera bezpośredniego wpływu na aktywność przeciwutleniających enzymów wątroby, jednak stymuluje utleniający efekt metabolitów włośni, co w warunkach zarażonego organizmu jest dodatkowym czynnikiem patogenetycznym.

#### LITERATURA

- Astaf'ev B.A. 1987. Immunopatologicheskie proyavleniya i oslozhneniya gelmintofov. Moskva.
- Chumakov V.N., Osinskaya L.F. 1977. Opredelenie aktivnosti superoksiddismutazi v biologicheskom materiale. *Woprosi meditsinskoj khimii* 5: 712-716.
- Deisseroth A., Dounce A. L. 1970. Catalase: physical and chemical properties, mechanism of catalysis and physiological role. *Physiological Reviews* 50: 319-375.
- Hadaś E., Gustowska L. 1995. Histochemical investigations of the biochemical defence mechanism in experimental trichinellosis: I. Peroxidase activity. *Tropical Medicine & Parasitology* 46: 278-280.
- Mamontova N.S., Beloborodova E.I., Tyukalova L.I. 1994. Aktivnost' katalazi pri khronicheskom alkogolizme. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 1: 27-28.
- Ozeretskoy N.N., Sergiev V.P. 1994. Spetsificheskoe i biologicheskoe deistvie khimioterapevtov i ikh kombinatsii s patogeneticheskimi sredstvami pri trikhinelleze. *Meditsinskaya parazitologiya* 5: 9-14.
- Tolstoy V.A., Davydov V.V., Butvilovskii V.E. 2001. Nekotorye aspekty toksicheskogo deistviya mebendazola na invazirovannij organizm pri lechenii eksperimentalnogo trikhinelleza kris. W: *Zdorov'ye, razvedenie i zashchita melkikh domashnikh zhivotnykh*. Ufa, 116-119.

Zaakceptowano do druku 14 czerwca 2004