

## بررسی اثر بتاهیسستین بر زخم معده ناشی از ایندومتاسین و بیان ژن CINC-2a در موش بزرگ آزمایشگاهی

شقایق تارانی (M.D)<sup>۱</sup>، گلاره وهاب زاده (Ph.D)<sup>۲،۳</sup>، روشنگر جزایری (Ph.D)<sup>۴</sup>، حسن فلاح حسینی (Ph.D)<sup>۵</sup>، رهام مظلوم (Ph.D)<sup>۶</sup>، بهاره توکلی فر (Ph.D)<sup>۷،\*۸</sup>

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۲- مرکز تحقیقات رازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴- مرکز تحقیقات واگیردار، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۵- گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۶- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی، کرج، ایران

۷- گروه فیزیولوژی، فارماکولوژی، فیزیکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۸- مرکز تحقیقات پروبیوتیک و مکمل های غذایی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

بهاره توکلی فر: tavakkolifar@yahoo.com

### چکیده

هدف: زخم معده نقصی در مخاط فوقانی دستگاه گوارش است که از طریق مخاط عضلانی به لایه های عمیق تر دیواره امتداد می یابد و به دلیل عدم تناسب عوامل تهاجمی و محافظتی ایجاد می شود. با توجه به این که تا امروز سهم بالقوه گیرنده مرکزی  $H_2$  در اثرگذاری بر ترشح اسید معده به طور وسیع بررسی نشده و هم چنین عملکرد ضد التهابی آن متناقض می باشد، در این مطالعه، اثر محافظتی گوارشی بتاهیسستین (آنتاگونیست گیرنده  $H_2$  هیستامین) بر آسیب مخاط معده ناشی از ایندومتاسین و بیان CINC-2a به عنوان یک فاکتور پیش التهابی مهم در موش بزرگ آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها: برای انجام آزمایش، از موش های بزرگ آزمایشگاهی نر و بستانار بالغ با وزن حدود ۲۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. موش ها به صورت تصادفی در چهار گروه آزمایشی تقسیم شدند. گروه اول به عنوان گروه کنترل، گروه دوم دریافت کننده ایندومتاسین (۲۵ mg/kg)، گروه سوم دریافت کننده بتاهیسستین (۵۰ mg/kg) و فاموتیدین (۲۵ mg/kg) ۵۰ روز قبل از تجویز ایندومتاسین ترتیب در گروه های سه و چهار پیش درمانی با بتاهیسستین (۵۰ mg/kg) و فاموتیدین (۲۵ mg/kg) ۵۰ روز قبل از تجویز ایندومتاسین (۲۵ mg/kg) انجام شد. ۶ ساعت بعد از تجویز ایندومتاسین، موش ها بیهوش شده و معده آن ها خارج گردید. بررسی ماکروسکوپی زخمها و ارزیابی شاخص زخم با استفاده از J-score صورت گرفت. تعیین بیان ژن CINC-2a با استفاده از Real time PCR انجام شد.

یافته ها: پیش درمانی با بتاهیسستین (۵۰ mg/kg) به طور معنی داری باعث کاهش شاخص زخم و کاهش بیان ژن CINC-2a در معده موش های بزرگ آزمایشگاهی شد ( $P<0/01$ ).

نتیجه گیری: پیش درمانی با بتاهیسستین می تواند با کاهش بیان CINC-2a اثر محافظتی در برابر آسیب گوارشی ناشی از ایندومتاسین اعمال کند. به نظر می رسد اثر محافظتی گوارشی بتاهیسستین تا حدی نتیجه تعدیل بیان ژن CINC-2a است که سبب کاهش التهاب در زخم معده می شود.

واژه های کلیدی: زخم معده، بتاهیسستین، ایندومتاسین، CINC-2a، آنتاگونیست گیرنده  $H_2$  هیستامین



## Gastroprotective effects of betahistine on indomethacin-induced gastric mucosal ulcer and CINC-2alpha gene expression in rat

Shaghayegh Tarani<sup>1</sup>, Gelareh Vahabzadeh<sup>2,3</sup>, Roshanak Jazayeri<sup>4,5</sup>, Hasan Fallah Huseini<sup>6</sup>, Roham Mazloom<sup>7</sup>, Bahareh Tavakoli-far<sup>\*7,8</sup>

1- Student Research Committee, School of Medicine, Alborz University of Medical Science, Karaj, Iran

2- Razi Drug Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Pharmacology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Communicable Diseases Research Center, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

5- Department of Genetics, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

6- Medicinal Plants Research Center, Institute of Medicinal Plants, ACECR, Karaj, Iran

7- Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

8- Dietary Supplements and Probiotic Research Center, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

Bahareh Tavakoli-far: tavakkolifar@yahoo.com

**Introduction:** Peptic ulcer is a defect in the upper gastrointestinal mucosa that extends through the muscularis mucosa into deeper layers of the wall, which occurs because of a mismatch of aggressive and protective factors in the stomach. Considering that until today, the potential contribution of central H3 receptor in affecting gastric acid secretion has not been widely investigated, and its anti-inflammatory function is contradictory, in this study, the gastroprotective effect of betahistine as an antagonist of histamine H3 receptors on cytokine-induced neutrophil chemoattractant-2α (CINC-2α) expression against indomethacin-induced gastric mucosa injury in rats were studied.

**Methods and Materials:** Adult male Wistar rats with weights between 200-250 grams were used for this study. Rats were divided into four groups, randomly; the first group served as control, group 2 was treated with indomethacin (25 mg/kg), Group 3 was pre-treated with betahistine (50 mg/kg) 5 days before indomethacin administration, and group 4: Pre-treated with famotidine (reference drug) (25 mg/kg) 5 days before indomethacin administration. Six hours after indomethacin administration, rats were anesthetized, and their stomach excised. Macroscopic examination of ulcers and wound index assessment with J-score and ascertainment of CINC-2alpha gene expression in Real-time PCR were established.

**Results:** Pretreatment with betahistine (50 mg/kg) significantly decreased wound index and CINC-2alpha gene expression ( $P < 0.01$ ) in the stomach of rats.

**Conclusion:** Pre-treatment with betahistine could protect against the gastric damage induced by indomethacin by lowering the expression of CINC-2α. It seems that the gastroprotective action of betahistine is, at least in part, a result of CINC-2α expression being modulated, which prevents inflammation in stomach ulcers.

**Key words:** Peptic ulcer, Betahistine, Indomethacin, CINC-2α gene, Histamine H<sub>3</sub> receptor antagonist

