



EFFECTS OF VITAMIN E ON THE DEVELOPMENT OF CHOLANGIOCARCINOMA  
INDUCED BY COMBINED NITRITE AND AMINOPYRINE

PAKASIT PRATOOMTONE

*n*

**With compliments  
of**

*Faculty of Graduate Studies, Mahidol Univ.*

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF  
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF  
MASTER OF SCIENCE  
(PATHOBIOLOGY)

IN

FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY

TH  
f ๕๕๒  
1995

1995

ชื่อวิทยานิพนธ์	ผลของวิตามินอีต่อการเกิดมะเร็งของท่อน้ำดี ในซีเรียนแฮมสเตอร์ ที่ชักนำให้เกิดโดยไนไตรต์ และอะมิโนไพรีน
ผู้วิจัย	ปกาสิต ประทุมโทน
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (พยาธิชีววิทยา)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์	วิทยา ธรรมวิทย์ D.V.M., M.S. สมเนตร บุญพรคนาวิก M.D. กัลลยานี ดวงฉวี M.S.
วันที่สำเร็จการศึกษา	11 สิงหาคม พ.ศ. 2538

### บทคัดย่อ

nitrosamines เป็นสารก่อมะเร็งในสัตว์ทดลองกว่า 40 ชนิดรวม ทั้ง primates และอาจเป็นไปได้ว่าเป็นสาเหตุของมะเร็งบางชนิดในคน สารนี้สามารถพบได้ทั่วไป ในอาหาร, เครื่องดื่ม, บุหรี่และควันบุหรี่, เครื่องสำอาง, ยา, ยาฆ่าแมลง, ผลิตภัณฑ์ยาง, อุตสาหกรรมยาง, อุตสาหกรรมเครื่องหนัง เป็นต้น มีรายงานมากมายที่แสดงให้เห็นว่าสารนี้สามารถเกิดจาก endogenous nitrosation คือการรวมตัวของ nitrosating nitrite กับ nitrosatable amine ที่ในกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตามการให้วิตามินอีสามารถยับยั้งการเกิด nitrosamine ได้โดยไปเปลี่ยน nitrite ให้เป็น nitric oxide ทำให้ไม่สามารถไปรวมกับ amine ได้ แต่เป็นการทดลองช่วงสั้น ๆ เท่านั้น ดังนั้นการทดลองนี้จะเป็นการทดลองแบบ long term เลียนแบบสภาพที่เกิดขึ้นจริงในคน โดยใช้ Syrian golden hamster แบ่งเป็น 2 การทดลอง การทดลองแรกแบ่งสัตว์ทดลองออกเป็น 3 กลุ่มดังนี้

1. 0.05% nitrite + 0.05% aminopyrine + 1% vitamin E
2. 0.05% nitrite + 0.05% aminopyrine + 0.5% vitamin E
3. 0.05% nitrite + 0.05% aminopyrine

การทดลองที่ 2 แบ่งสัตว์ทดลองเป็น 3 กลุ่มเช่นเดียวกัน แต่ลดความเข้มข้นของ nitrite และ aminopyrine เป็นครึ่งหนึ่งของการทดลองแบบแรก คือ

1. 0.025% nitrite + 0.025% aminopyrine + 1% vitamin E
2. 0.025% nitrite + 0.025% aminopyrine + 0.5% vitamin E
3. 0.025% nitrite + 0.025% aminopyrine

ผลการทดลองแรกปรากฏว่า 1% vitamin E สามารถลดการเกิด precancerous และ cancerous lesions ของ primary hepatic cancer ในสัตว์ทดลองได้อย่างมีนัยสำคัญ ส่วน 0.5% vitamin E ก็สามารถลดการเกิด lesions นั้นด้วย แต่ไม่มีนัยสำคัญ

ส่วนผลการทดลองที่ 2 ปรากฏว่า ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการเกิด lesions ในสัตว์ทดลองทั้ง 3 กลุ่ม ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่า ปริมาณของ nitrite และ aminopyrine น้อยเกินไปที่จะทำให้เกิด dimethylnitrosamine ในปริมาณที่มากพอที่จะไปเหนี่ยวนำให้เกิดมะเร็ง

Thesis Title	Effects of Vitamin E on the Development of Cholangiocarcinoma Induced by Combined Nitrite and Aminopyrine
Name	Pakasit Pratoomtone
Degree	Master of Science (Pathobiology)
Thesis Supervisory Committee	Witaya Thamavit, D.V.M., M.S. Somnate Boonpucknavig, M.D Galayanee Duongchawee, M.S.
Date of Graduation	11 August B.E. 2538 (1995)

### ABSTRACT

Many nitrosamines are potent carcinogens in more than 40 animals including subhuman primates and possibly in man. They are present in foods, foodstuffs, beer and other beverages, tobacco and tobacco smoke, cosmetics, drugs, pesticides, rubber products, rubber industry, leather industry, etc. There are numerous reports showing that cancer can be induced by endogenous nitrosation from the reaction between nitrite and susceptible amine in the stomach. However, endogenous nitrosation can be blocked by vitamin E which reduces nitrite to nitric oxide and hence make it unavailable for the formation of nitrosamine. Those experiments on inhibitory effect of vitamin E were done in short term. This experiment studied on inhibitory effect of vitamin E in long term imitating the real situation in human by using Syrian golden hamsters. The experiments were carried out in 2 patterns.

In the first experiment, the hamsters were divided into 3 groups and treated as following :

1. 0.05 % nitrite + 0.05 % aminopyrine + 1 % vitamin E
2. 0.05 % nitrite + 0.05 % aminopyrine + 0.5 % vitamin E
3. 0.05 % nitrite + 0.05 % aminopyrine

The second experiment, the hamsters were divided into 3 groups and treated as following :

1. 0.025 % nitrite + 0.025 % aminopyrine + 1 % vitamin E
2. 0.025 % nitrite + 0.025 % aminopyrine + 0.5 % vitamin E
3. 0.025 % nitrite + 0.025 % aminopyrine

The result of the first experiment showed that 1 % vitamin E significantly inhibited the incidence of precancerous and cancerous lesions of primary hepatic cancer. Whereas 0.5 % vitamin E also decreased the incidence of the lesions but the reduction of incidence was not significant.

In the second experiment, there was no significant difference in the incidence of those lesions among 3 groups. It was possible that the low doses of nitrite and aminopyrine were inadequate to produce dimethylnitrosamines inducing such hepatic precancerous and cancerous lesions.