A STUDY ON THE EFFECT OF PHLORACETOPHENONE ON BILIARY EXCRETION OF METHYLMERCURY IN RATS

SUPAPORN KONGSAWAT

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (TOXICOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2003**

ISBN 974-04-2862-2
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

การศึกษาผลของสารฟลออะซีโตฟีโนนต่อการขับสารเมทิลเมอร์คิวรี่ออกทางน้ำดีในหนูแรท
(A STUDY ON THE EFFECT OF PHLORACETOPHENONE ON BILIARY EXCRETION OF METHYLMERCURY IN RATS)

สุภาภรณ์ คงสวัสดิ์ 4236770 SCTX/M

วท.ม. (พิษวิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: ภาวิณี ปิยะจตุรวัฒน์, ปร.ด., กรองทอง ยุวถาวร, ปร.ด., จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์, ปร.ด.

บทคัดย่อ

เมทิลเมอร์คิวรี่เป็นสารประกอบอินทรีย์ของปรอทซึ่งเป็นสารพิษที่พบทั่วไปในสิ่งแวดล้อม ก่อให้เกิดมลภาวะเป็นพิษและความเสียหายในหลายประเทศทั่วโลก ตับเป็นอวัยวะสำคัญที่ทำหน้าที่ขับสารเมทิลเมอร์คิวรี่ที่รับประทานเข้าไปให้ออกจากร่างกายโดยผ่านทางน้ำดี การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบฤทธิ์ของสารอะซีโตฟีโนน (2,4,6-ไตรไฮดรอกซีอะซีโตฟีโนน, THA) ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งน้ำดี ต่อการขับสารเมทิลเมอร์คิวรี่ออกทางน้ำดีในหนูแรท ผลการทดลองพบว่าเมื่อให้สารเมทิลเมอร์คิวรี่ (20-80 μmol/kg BW) เข้าทางเส้นเลือดดำพอทัลที่เข้าสู่ตับ ทำให้การหลั่งน้ำดีลดลงทันทีโดยผลที่เกิดมีความสัมพันธ์กับขนาดของสารเมทิลเมอร์คิวรี่ที่ฉีดให้สัตว์ทดลอง ในขณะที่อัตราการหลั่งของน้ำดีลดลง ระดับของเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) ในพลาสมา และ alkaline phosphatase (ALP) ในพลาสมาและในน้ำดีเพิ่มขึ้น โดยที่ปริมาณของ glutathione (GSH) ในตับและที่หลั่งออกมาในน้ำดีลดลง ได้พบว่าการขับสารปรอทออกทางน้ำดีใน 30 นาทีแรกจะเพิ่มขึ้นเมื่อฉีดสารเมทิลเมอร์คิวรี่เข้าไปเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามปริมาณการขับสารปรอทในน้ำดีหลังจาก 30 นาทีเป็นต้นไปไม่เปลี่ยนแปลงตามขนาดที่ให้ แสดงให้เห็นว่าตับมีความจำกัดในการขับสารปรอท เมื่อฉีดสาร THA (300 และ 600 μmol/kg BW, เข้าทางลำไส้เล็กส่วนต้น) พบว่าสารดังกล่าวสามารถกระตุ้นการขับน้ำดีในหนูที่ได้รับสารเมทิลเมอร์คิวรี่มาก่อนได้ แต่ปริมาณสารปรอทและ GSH ซึ่งเคยถูกขับออกทางน้ำดีกลับลดลงอย่างมาก อย่างไรก็ตามปริมาณสารปรอทและ GSH ในตับไม่ได้เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) นอกจากนี้ระดับของเอนไซม์ ALT, AST ในพลาสมา, ALP ในพลาสมาและในน้ำดี และเอนไซม์ glutathione *S*-transferase (GST)ในไซโตพลาสซึมของตับไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบเทียบกับหนูที่ได้รับสารเมทิลเมอร์คิวรี่อย่างเดียว แสดงว่าความเป็นพิษไม่ได้เพิ่มขึ้น เมื่อให้ THA ในสัตว์ทดลองที่มีระดับของ GSH ในตับต่ำ โดยให้ Buthionine sulfoximine, Acivicin นำไปก่อน พบว่าการหลั่งน้ำดีหลังจากถูกกระตุ้นลดต่ำลงมาก ปริมาณของ GSH และสารปรอทในน้ำดีก็ลดลงมากขึ้น แสดงให้เห็นว่าฤทธิ์การกระตุ้นการหลั่งน้ำดีของ THA ส่วนหนึ่งขึ้นอยู่กับระดับของ GSH ในเซลล์ นอกจากนี้ THA ยังสามารถกระตุ้นการขับปัสสาวะพร้อมกับการกระตุ้นการขับสารปรอทออกทางปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นอีกด้วย แสดงให้เห็นว่า THA มีผลเปลี่ยนการขับทิ้งสารปรอททางตับโดยหันไปใช้ทางอื่น เช่น การขับออกทางปัสสาวะ ความเข้าใจต่างๆ เกี่ยวกับกลไกการขับสารเมทิลเมอร์คิวรี่โดยตับ และปฏิกิริยากับระบบการขนส่งของสารเมทิลเมอร์คิวรี่มีความสำคัญในการกำหนดวิธีการในการกำจัดสารพิษเพื่อลดอาการพิษที่เกิดขึ้น

111 หน้า ISBN: 974-04-2862-2

A STUDY ON THE EFFECT OF PHLORACETOPHENONE ON BILIARY EXCRETION OF METHYLMERCURY IN RATS.

SUPAPORN KONGSAWAT 4236770 SCTX/M

M.Sc. (TOXICOLOGY)

THESIS ADVISORS : PAWINEE PIYACHATURAWAT, Ph.D.(PHISIOLOGY), KRONGTONG YOOVATHAWORN, Ph.D.(PHARMACOLOGY), JUTAMAAD SATAYAVIVAD, Ph.D.(PHARMACOLOGY)

ABSTRACT

Methylmercury (MeHg) is a worldwide pollutant and environmental toxicant which causes public disasters in many countries. Liver is one of the main organs responsible for the elimination of the ingested MeHg via biliary excretion. In this study, the effect of phloracetophenone or 2,4,6-trihydroxyacetophenone (THA), a choleretic agent, on biliary excretion of MeHg was investigated in adult male Wistar rats. Administration of MeHg (20-80 μmol/kg BW) into the portal vein immediately decreased bile secretion in a dose-related manner. Concurrent with the decreased bile flow rate by the MeHg, activities of plasma alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and alkaline phosphatase (ALP) in both plasma and bile were increased whereas hepatic and biliary glutathione (GSH) contents were decreased. The initial excretion rate of mercury (Hg) increased with the administered dose during the first 30 min. After 30 minutes, the biliary Hg excretion rate was steadily maintained and not dependent on the dose, indicating a limitation of the liver to dispose. Administration of THA (300 and 600 μmol/kg BW, intraduodenally) enhanced bile secretion in the MeHg-treated animals but markedly reduced the biliary excretion of the mercury and GSH. However, the liver GSH and Hg content were not significantly altered ($P<0.05$). Furthermore, the activities of plasma ALT, AST, ALP in both bile and plasma, and cytosol glutathione *S*-transferase (GST) in the liver were not altered as compared with those in the MeHg-treated rats. The involvement of THA with cellular GSH content was supported by a reduction of its stimulatory activity after giving the GSH depletors, buthionine sulfoximine (BSO) or acivicin. The biliary secretion of GSH and Hg were further decreased after administration of THA in the GSH-depleted rats. However, THA induced an increase in urine flow rate and enhanced Hg excretion in the urine. It is suggested that THA modulated the hepatic excretion of mercury by diverting the excretion to other routes such as via urinary excretion. An understanding on the excretory mechanism of mercury, and the actual interactions to the transport systems are essential for setting detoxification strategies.

KEY WORDS : METHYLMERCURY / PHLORACETOPHENONE / BILIARY EXCRETION / HEPATOTOXICITY

111 P. ISBN 974-04-2862-2.