

**LEAD-INDUCED OXIDATIVE STRESS AND STATUS OF  
PARAOXONASE (*PONs*) GENE FAMILY IN  
LEAD-EXPOSED THAI WORKERS**

**THINNAKORN PERMPONGPAIBOON**

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE  
(MEDICAL TECHNOLOGY)  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY  
2007**

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

ผลของตะกั่วต่อภาวะออกซิเดทีฟสเตรส และระดับการทำงานของเอนไซม์ในกลุ่มของพาราออกซิเนส ในผู้ทำงานเกี่ยวข้องกับตะกั่วในประเทศไทย (LEAD-INDUCED OXIDATIVE STRESS AND STATUS OF PARAOXONASE (PONs) GENE FAMILY IN LEAD-EXPOSED THAI WORKERS)

ทินกร เพิ่มพงศ์ไพบุลย์ 4737673 MTMT/M

วท.ม. (เทคนิคการแพทย์)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : พรรณี พิเศษ, วท.ม. สุรรัตน์ พรธาดาวิทย์, ปร.ด., สุนทรี ต้นตระกูลโรจน์ วท.ม.

### บทคัดย่อ

ตะกั่วเป็นสารจำพวกโลหะหนักที่พบได้ในสิ่งแวดล้อมทั่วไปในประเทศอุตสาหกรรมและประเทศกำลังพัฒนา พิษจากสารตะกั่วก่อให้เกิดพยาธิสภาพต่อร่างกายมนุษย์ เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง ซึ่งภาวะความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงโดยตรงกับโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เพิ่มอัตราการเกิดโรคและอัตราการตาย กลไกที่ตะกั่วทำให้เกิดพยาธิสภาพนี้ เชื่อว่าเกิดจากตะกั่วเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะออกซิเดทีฟสเตรสและยับยั้งการทำงานของ เอนไซม์ที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ เอนไซม์ในกลุ่มพาราออกซิเนส (PON) ประกอบด้วย PON1, PON2 และ PON3 ทำหน้าที่ป้องกันการเกิดออกซิเดชันของไขมันโดยการย่อย lipid peroxides ทำให้มีส่วนในการป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัวได้ ในการศึกษาครั้งนี้ได้ทำการศึกษาผลของตะกั่วในกระแสเลือดต่อภาวะออกซิเดทีฟสเตรสและระดับการทำงานของเอนไซม์ในกลุ่มของพาราออกซิเนสในกลุ่มผู้ทำงานเกี่ยวข้องกับสารโลหะหนักตะกั่วเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ทำงานไม่เกี่ยวข้องกับสารโลหะหนักตะกั่วในประเทศไทยจากผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มผู้ทำงานเกี่ยวข้องกับสารตะกั่วมีระดับของ oxidative stress index, conjugated diene, total peroxide และ malondialdehyde เพิ่มขึ้นกว่าในกลุ่มผู้ทำงานไม่เกี่ยวข้องกับสารตะกั่วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่ในกลุ่มผู้ทำงานเกี่ยวข้องกับสารตะกั่วมีระดับของ total antioxidant status, ระดับการทำงานของ PON1 เมื่อใช้ phenyl acetate เป็น substrate, ระดับการทำงานของ PON2 และระดับการทำงานของ PON3 ต่ำกว่าในกลุ่มผู้ทำงานไม่เกี่ยวข้องกับสารตะกั่วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ลักษณะการกระจายตัวทางพันธุกรรมในกลุ่มประชากรในการศึกษาครั้งนี้ของ *PON1* ที่ตำแหน่ง L55M พบว่าเป็นแบบ LL 91.3%, LM 2.4% และ MM 6.3%, *PON1* ที่ตำแหน่ง Q192R พบว่าเป็นแบบ QQ 16.7%, QR 43.7% และ RR 39.6%, *PON1* ที่ตำแหน่ง T-107C พบว่าเป็นแบบ CC 37.3%, CT 38.9% และ TT 23.8% และ *PON2* ที่ตำแหน่ง C311S พบว่าเป็นแบบ CC 10.3%, CS 32.5% และ SS 57.2% อีกทั้งยังพบว่า *PON1* ที่ตำแหน่ง Q192R มีความสัมพันธ์กับ *PON1* ที่ตำแหน่ง T-107C อีกทั้งความแตกต่างของลักษณะทางพันธุกรรมของ *PON1* ที่ตำแหน่ง T-107C มีผลต่อระดับของ total peroxide ขณะที่ความแตกต่างของลักษณะทางพันธุกรรมของ *PON1* ที่ตำแหน่ง L55M, Q192R และ T-107C มีผลต่อระดับการทำงานของเอนไซม์ PON1 และ PON3 โดยขึ้นอยู่กับชนิดของ substrate จากการศึกษาครั้งนี้จะเห็นได้ว่าสารโลหะหนักตะกั่วสามารถเพิ่มระดับสารอนุมูลอิสระและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ออกซิเดนต์เอนไซม์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งลดระดับการทำงานของ PON1, PON2 และ PON3 ซึ่งอาจเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโรคหลอดเลือดแดงแข็งตัวได้

**LEAD-INDUCED OXIDATIVE STRESS AND STATUS OF PARAOXONASE (PONs) GENE FAMILY IN LEAD-EXPOSED THAI WORKERS**

THINNAKORN PERMPONGPAIBOON 4737673 MTMT/M  
M.Sc. (MEDICAL TECHNOLOGY)

THESIS ADVISORS: PHANNEE PIDETCHA, M.Sc. (FORENSIC SCIENCE)  
SUREERUT PORNTADAVITY, Ph.D. (MEDICAL TECHNOLOGY),  
SOONTHAREE TANTRARONGROJ, M.Sc. (BIOCHEMISTRY)

**ABSTRACT**

Lead (Pb), is found in the environment of industrialized and underdeveloped countries. Its toxicity manifests in various pathological symptoms and diseases including hypertension. Hypertension increases the risk of atherosclerosis leading to morbidity and mortality. The underline pathology may in part be due to lead-induced oxidative stress via generating reactive oxygen species (ROS) and inhibiting function of  $\text{Ca}^{2+}$ -containing antioxidant enzyme, paraoxonase (PON). The human paraoxonase gene family consists of three members, *PON1*, *PON2*, and *PON3*. Paraoxonase is capable of hydrolyzing oxidized lipids and thus protects against atherosclerosis.

In this study, we investigated the effect of lead-induced oxidative stress on oxidative stress parameters and PON activity in 65 Lead-exposed and 61 Non-exposed Thai workers. The levels of oxidative stress index (OSI), conjugated diene (CD), total peroxide, and malondialdehyde (MDA) in Lead-exposed group were highly significantly increased when compared to the Non-exposed group. Whereas, the levels of total antioxidant status (TAS), paraoxonase 1 (PON1) activity toward phenyl acetate, PON2, and PON3 activities in Lead-exposed group were highly significant decreased when compared to the Non-exposed group. The gene distribution for the *PON1* L55M, Q192R, and T-107C polymorphisms were 91.3 % LL, 2.4 % LM, 6.3 % MM, 16.7 % QQ, 43.7 % QR, 39.6 % RR, 37.3 % CC, 38.9 % CT, and 23.8 % TT, respectively and for the *PON2* C311S polymorphism was 10.3 % CC, 32.5 % CS, and 57.2 % SS. Significant linkage disequilibrium was found between Q192R and T-107C polymorphisms, whereas there was no significant linkage disequilibrium between *PON1* and *PON2* polymorphisms.

There was a significant difference in total peroxide levels according to *PON1* T-107C polymorphisms. Meanwhile, the variations of PON1 and PON3 activities in each substrate were influenced by *PON1* polymorphisms. Taken together, these results indicated that lead exposure may increase susceptibility to atherosclerosis due to an increase in oxidative stress levels and decrease in serum PON1, PON2 and PON3 activities.

**KEY WORDS:** LEAD / OXIDATIVE STRESS / PON / LIPID PEROXIDATION/  
POLYMORPHISM

123 pp.