



21 JUN 1994

THE EFFECT OF SUBCHRONIC EXPOSURE TO ACRYLONITRILE ON
RESPIRATORY FUNCTION IN RAT

JANTAMAS TUNTAWIROON



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

IN
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY

1993

26759

ชื่อวิทยานิพนธ์	ผลต่อการทำงานของระบบหายใจของหนูขาวเมื่อได้รับ สารอะโครโลไนไตรล์เป็นเวลานาน
ผู้วิจัย	จันทมาศ คัมภีร์วิรุพท์
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (พิษวิทยา)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์	จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์, Ph.D. ยุพิน สัจจวรินทร์, Ph.D. สุภีนันท์ อัญเชิญ, Ph.D.
วันที่สำเร็จการศึกษา	8 เมษายน พ.ศ. 2537

บทคัดย่อ

การศึกษาผลกระทบต่อการทำงานของระบบหายใจของอะโครโลไนไตรล์และการเปลี่ยนแปลงซึ่งเกี่ยวข้องกับระบบประสาทโคลิเนอร์จิกซึ่งควบคุมระบบหายใจ ได้ทำการศึกษาในหนูขาว ซึ่งได้รับอะโครโลไนไตรล์โดยการฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนังในปริมาณ 1 และ 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม วันละ 1 ครั้ง, 5 วันต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ส่วนในหนูทดลองกลุ่มควบคุมจะได้รับน้ำเกลือแทนในปริมาณที่เท่ากัน การทำงานของระบบหายใจ (อัตราการหายใจออกสูงสุด, อัตราการหายใจ, ปริมาตรอากาศที่หายใจเข้าปอดในเวลา 1 นาที, ปริมาตรหายใจปกติ, เวลาที่ใช้หายใจเข้า, เวลาที่ใช้หายใจออก, เวลาช่วงคลายตัวของกล้ามเนื้อหายใจ, ความต้านทานของทางเดินอากาศ, แรงขับเคลื่อนในการระบายอากาศ) จะถูกบันทึกโดย เครื่องมือวิเคราะห์การทำงานของระบบหายใจ ในสัปดาห์ที่ 1, 2, 4, 6, และ 8 ของกำหนดการทดลอง

หนูขาวที่ได้รับอะโครโลไนไตรล์ 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบหายใจเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ในขณะที่กลุ่มซึ่งได้รับอะโครโลไนไตรล์ 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมมีการเปลี่ยนแปลงในการทำงานของระบบหายใจ การเปลี่ยนแปลงนี้ขึ้นกับระยะเวลาที่ได้รับสาร โดยจะเห็นผลการเปลี่ยนแปลงชัดเจนในสัปดาห์ที่ 1 และ 2 ของการทดลอง เช่นมีอัตราการหายใจออกสูงสุดลดลง มีความต้านทานของทางเดินอากาศเพิ่มขึ้น เป็นต้น อย่างไรก็ตามพบว่าค่าเหล่านี้จะปรับมาเข้าใกล้กับในกลุ่มควบคุม โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ 1 สัปดาห์หลังจากให้อะโครโลไนไตรล์มาจนครบ 8 สัปดาห์แล้ว นอกจากนี้หนูขาวที่ได้รับอะโคร-

โคโนไตรสต์ในขนาด 25 มิลลิกรัมต่อกิโกรัมมีอาการต่อระบบโคลิเนอร์จิกเช่น น้ำลายไหล, น้ำตาไหล, ท้องเดิน ซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้นระบบโคลิเนอร์จิกอีกด้วย

ในการศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของระบบโคลิเนอร์จิก หนูขาวจะได้รับอะโทรปีน (10 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม, ฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อ) หรือ ไพโซตติกมีน (0.5 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม, ฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อ) ในวันที่ 5 ของสัปดาห์ที่ 8 ของการทดลอง หลังจากการให้อะโทรปีนพบว่า ในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับอะโทรโลโนไตรสต์ 25 มิลลิกรัมต่อกิโกรัมไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญต่อการทำงานของระบบหายใจ ผลการทดลองเช่นนี้ก็จะพบได้เช่นกันในหนูขาวกลุ่ม 1 มิลลิกรัมต่อกิโกรัมเมื่อได้รับอะโทรปีน แต่ไพโซตติกมีนจะเสริมให้เกิดผลโคลิเนอร์จิกของอะโทรโลโนไตรสต์น้อยกว่า ในหนูที่ได้รับ 25 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม, กลุ่มที่ได้รับอะโทรโลโนไตรสต์ 25 มิลลิกรัมต่อกิโกรัมจะแสดงผลตอบสนองต่อระบบหายใจเช่นเดียวกับในกลุ่ม 1 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม แต่จะเข้าไปในทางที่น้อยกว่ามากเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสารนี้ 1 มิลลิกรัมต่อกิโกรัมและกลุ่มเปรียบเทียบ

จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า หลังจากได้รับอะโทรโลโนไตรสต์ ผลกระทบต่อการทำงานของระบบหายใจจะขึ้นอยู่กับปริมาณของอะโทรโลโนไตรสต์ที่สัตว์ทดลองได้รับและระยะเวลาที่ทำการทดลอง ในกลุ่มที่ได้รับอะโทรโลโนไตรสต์ 1 มิลลิกรัมต่อกิโกรัมไม่พบว่ามีผลกระทบต่อการทำงานของระบบหายใจและการตอบสนองของตัวรับมัสคารินิกต่ออะเซทิลโคลีน อย่างไรก็ตามในขนาดของอะโทรโลโนไตรสต์ที่สูงขึ้น คือที่ 25 มิลลิกรัมต่อกิโกรัมหลังจากได้รับเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ผลการทดลองแสดงถึงความเป็นไปได้ในการเกี่ยวเนื่องกับการทำงานของระบบหายใจกับการลดการตอบสนองของตัวรับมัสคารินิกต่ออะเซทิลโคลีน ซึ่งผลที่ได้นี้ไม่สามารถที่จะแสดงได้ชัดเจนจากการให้อะโทรปีนแต่จะพบเมื่อให้ไพโซตติกมีน ในขณะนี้ไม่สามารถอธิบายได้อย่างแน่ชัดถึงกลไกในการลดการตอบสนองของไพโซตติกมีนในหนูขาวที่ได้รับอะโทรโลโนไตรสต์ จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไปถึงตำแหน่งและกลไกในการเหนี่ยวนำให้เกิดการลดลงของการตอบสนองของตัวรับโคลิเนอร์จิกหลังจากที่ได้รับไพโซตติกมีน

Thesis Title	The Effect of Subchronic Exposure to Acrylonitrile on Respiratory Function in Rat.
Name	Jantamas Tuntawiroon
Degree	Master of Science (Toxicology)
Thesis Supervisory Committee	Jutamaad Satayavivad, Ph.D. Yupin Sanvarinda, Ph.D. Supeenun Unchern, Ph.D.
Date of Graduation	8 April B.E.2537 (1994)

Abstract

The effect of subchronic exposure to low doses of acrylonitrile on respiratory functions and the alterations of the cholinergic responses controlling this system of the male Wistar rats had been investigated. Acrylonitrile at the doses 1 and 25 mg/kg body weight were administered subcutaneously once daily, 5 days per week for 8 weeks. Normal saline in comparable amount was administered to the control group. Respiratory functions (peak expiratory flow, respiratory rate, minute volume, tidal volume, inspiratory time, expiratory time, relaxation time, specific airway resistance, specific airway conductance) were recorded by using Noninvasive Respiratory Analyzer at the 1st, 2nd, 4th, 6th, and 8th week of the treatment schedule.

The subchronic exposure to 1 mg/kg dose of acrylonitrile showed no significant alterations in respiratory functions when compared with control group. Whereas, the administration of acrylonitrile 25 mg/kg showed time-dependent alterations. The significant effects in the respiratory functions, for example decreased peak expiratory flow, increased specific airway resistance, were observed markedly at the first and second week of acrylonitrile 25 mg/kg treatment, however, the adaptive changes to nearly the values of control group especially at one week following the termination of

8 weeks of acrylonitrile treatment were also detected. The other signs of acrylonitrile on cholinergic functions including salivation, lacrimation, and diarrhea were also observed in acrylonitrile 25 mg/kg treated group.

The acrylonitrile-treated rats were challenged with atropine sulfate(10 mg/kg,Im.) or physostigmine (0.5 mg/kg,Im.)at day 5 of the 8th week of the treatment schedule. No significant alterations in respiratory functions of acrylonitrile 25 mg/kg treatment were observed after atropine challenged. Similar results were found at the dose of acrylonitrile 1 mg/kg after challenge with atropine in almost all of respiratory functions.

After challenge with physostigmine, significant hyperactivity of cholinergic functions were observed in control and acrylonitrile 1 mg/kg treated group. In acrylonitrile 25 mg/kg treated group, the similar pattern of response to physostigmine on respiratory functions were observed but mostly to the lesser extent than acrylonitrile 1 mg/kg treatment.

The results of this study revealed that, the effect of acrylonitrile on respiratory functions after subchronic exposure were dose and time dependent. At the dose of 1mg/kg acrylonitrile treatment, there was no effect on respiratory functions and muscarinic response to acetylcholine. However, at higher dose 25 mg/kg, the results obtained after subchronic exposure for 8 weeks suggested that there was a subtle decrease in muscarinic response to acetylcholine. These observations could not be detected clearly by the administration of muscarinic antagonist, atropine, but it would be revealed upon a marked activation of muscarinic receptors induced by physostigmine. At present, it is not possible to explain what is the exact mechanism of reduced physostigmine response in acrylonitrile-treated rat. Further studies are needed to elucidate the specific sites and mechanisms of acrylonitrile-induced reduction in cholinergic responses following the administration of physostigmine.