



**THE NEUROTOXIC EFFECTS OF ACRYLONITRILE
AND NICOTINE IN RATS**

SUNISA CHAIKLIENG



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

2000

ISBN 974-664-691-5

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

TH
ฉบับ
2000
45690 C.2

Copyright by Mahidol University

4036311 SCTX / M : MAJOR : TOXICOLOGY ; M.Sc. (TOXICOLOGY)
KEY WORDS : NICOTINE / ACRYLONITRILE / MOTOR ACTIVITY /
CHOLINERGIC FUNCTION

SUNISA CHAIKLIENG : THE NEUROTOXIC EFFECTS OF
ACRYLONITRILE AND NICOTINE IN RATS. THESIS ADVISORS: JUTAMAAD
SATAYAVIVAD, Ph.D., NOPPAMARS WONGWITDECHA, Ph.D., SARA
ARPHORN, Dr.Biol.Hum. 184 p. ISBN 974-664-691-5

The effects of subchronic exposure to acrylonitrile (ACN) and nicotine (NIC) on central cholinergic functions in male Wistar rats have been studied. Daily subcutaneous administration of NIC 0.1 (low dose) and 0.75 mg/kg BW (high dose), 5 days/week for a period of 4 and 8 weeks induced significant increases in motor behavioural activities compared to the control group receiving normal saline. It was clearly observed that the stimulating effects of high dose of nicotine were less than low dose. These alterations which include ambulatory activities, stereotypic activities, and rotational behaviours were dose- and time- dependent as recorded using an open-field test. Typical motor activities such as ataxia and straub tail were observed in high dose of nicotine-treated group. Tolerance to depressant effect of high dose and sensitization to stimulating effects of low dose on motor behavioural activities were detected after repeated exposure to nicotine. In addition, weight gain was observed following termination of nicotine administration.

ACN is a cholinomimetic chemical responsible for the decreased motor activity similar to acute effect of physostigmine. In 7 days-ACN 25 mg/kg BW, s.c. pretreated rats, following the challenge with NIC 0.1 and 0.75 mg/kg BW, s.c., ACN produced additive effects with nicotine on the ambulatory activities, stereotypic activities and rotational behaviours. The hypersensitivity of motor behavioural activities to atropine 10 mg/kg BW, i.m. was revealed in subchronic ACN 25 mg/kg BW, s.c.-treated rats for 8 weeks.

ACN (1 mg/kg BW, s.c.), physostigmine (0.5 mg/kg BW, i.m.) and atropine (10 mg/kg BW, i.m.) were used to detect the minor alterations of central cholinergic function in subchronic nicotine-treated rats. Subchronic treatment with low dose of NIC (NIC 0.1) did not alter the effects of ACN and physostigmine on motor activities. On the other hand, subchronic exposure to a higher dose of NIC (NIC 0.75) exhibited marked increases in motor activities after being challenged with ACN and physostigmine, while those of atropine were not significantly altered by both low and high doses of subchronic nicotine treatment.

The results from this study indicate certain alterations in central cholinergic function involving motor behavioural activities in rats after prolonged exposure to acrylonitrile and nicotine. The alterations of cholinergic functions in nicotine-treated rats seemed to relate more with nicotinic rather than muscarinic receptors. Moreover, this motor activity test could be used as a model to detect the subtle changes of central nicotinic and muscarinic receptors during chronic exposure to cholinotoxic chemicals.

4036311 SCTX / M : สาขาวิชา : พืชวิทยา; วท.ม. (พืชวิทยา)

สุนิสา ชายเกลี้ยง: การศึกษาความเป็นพิษของอะไครโลไนไตรล์และนิโคตินต่อระบบประสาทในหนู (THE NEUROTOXIC EFFECTS OF ACRYLONITRILE AND NICOTINE IN RATS.) คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์, Ph.D., นพมาศ วงศ์วิทย์เคษา, Ph.D., สรา อภรณ์, Dr.Biol.Hum. 184 หน้า. ISBN 974-664-691-5

การศึกษาถึงผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลางโคลิเนอร์จิก เมื่อได้รับนิโคตินและอะไครโลไนไตรล์เป็นระยะเวลานาน พบว่าหนูทดลองที่ถูกฉีดด้วยสารนิโคตินเข้าใต้ชั้นผิวหนังในปริมาณ 0.1 และ 0.75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม, 5 วันต่อสัปดาห์ เป็นเวลานาน 4 และ 8 สัปดาห์ จะเห็นการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมเคลื่อนไหวก่อนที่หนูเคลื่อนที่เป็นระยะทางที่หนูเคลื่อนที่เป็นเซนติเมตร, จำนวนครั้งที่หนูเคลื่อนที่ ซึ่งสามารถวัดได้ในแนวตั้ง แนวนอนและระยะเวลาที่ใช้ และพฤติกรรมการหมุนตัว ซึ่งพบว่าการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้จะขึ้นอยู่กับปริมาณและระยะเวลาที่หนูได้รับสารนิโคติน โดยนิโคติน 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมจะกระตุ้นระบบพฤติกรรมเคลื่อนไหวก่อนของหนูขาวและผลกระตุ้นจะสูงขึ้นเมื่อได้รับสารเป็นระยะเวลานาน นิโคตินขนาดสูงจะเห็นผลน้อยกว่าขนาดต่ำ หนูที่ได้รับนิโคติน 0.75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในครั้งแรก ๆ จะแสดงอาการทางระบบประสาทมีการเดินเซและหางชี้ นอกจากนั้นหนูจะมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมหลังจากหยุดได้รับสารนิโคติน

อะไครโลไนไตรล์ เป็นสารเคมีที่มีผลกระทบต่อระบบประสาทโคลิเนอร์จิก มีผลลดพฤติกรรมเคลื่อนไหวก่อนของหนูขาวในลักษณะคล้ายกับหนูที่ได้รับไพโซสติกมิน หนูที่ได้รับการฉีดสารอะไครโลไนไตรล์ 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เข้าใต้ชั้นผิวหนังระยะเวลา 7 วัน แล้วได้รับนิโคตินในวันที่ 7 จะมีพฤติกรรมเคลื่อนที่ทั้งแนวตั้ง แนวนอน และการหมุนเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าหนูที่ได้รับการฉีดสารอะไครโลไนไตรล์มา 8 สัปดาห์จะมีพฤติกรรมเคลื่อนไหวก่อนที่สูงกว่าปกติหลังจากได้รับการฉีดอะไครปินเข้าใต้กล้ามเนื้อในวันสุดท้ายของการฉีดอะไครโลไนไตรล์ การศึกษาโดยใช้อะไครโลไนไตรล์ 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง ไพโซสติกมิน 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และอะไครปิน 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าใต้กล้ามเนื้อของหนูที่ได้รับสารนิโคตินมาระยะเวลา 4 และ 8 สัปดาห์ เพื่อทดสอบผลกระทบต่อการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของระบบประสาทส่วนกลางโคลิเนอร์จิก พบว่าหนูที่ได้รับนิโคตินในปริมาณต่ำแต่ระยะเวลานาน จะไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระบบพฤติกรรมเคลื่อนไหวก่อนหลังจากได้รับอะไครโลไนไตรล์และไพโซสติกมิน แต่หนูที่ได้รับการฉีดนิโคตินปริมาณสูงและระยะเวลานาน จะเพิ่มพฤติกรรมทางการเคลื่อนไหวก่อนทั้งระยะทางและจำนวนครั้งของหนูขาว ขณะที่ไม่เห็นผลการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ในหนูที่ได้รับนิโคตินทั้งปริมาณต่ำและปริมาณสูงเมื่อให้อะไครปิน

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทส่วนกลางโคลิเนอร์จิกที่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมเคลื่อนไหวก่อนของหนูที่ได้รับสารนิโคตินและสารอะไครโลไนไตรล์เป็นระยะเวลานาน การเปลี่ยนการทำงานของระบบประสาทนี้เมื่อได้รับสารนิโคตินเป็นเวลานานดูเหมือนจะมีความสัมพันธ์กับตัวรับนิโคตินมากกว่ามัสคารินิก และสามารถใช้ในการทดสอบนี้เพื่อตรวจวัดการเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทส่วนกลางนิโคตินิกและมัสคารินิกระหว่างการสัมผัสสารเคมีในสิ่งแวดล้อมที่มีผลต่อระบบประสาทโคลิเนอร์จิก