- 2 JAN 2002

LIBRARY AND INFORMATION CENTER
MAHIDOL UNIVERSITY

STUDY OF THE EFFECT OF SELECTED VOLATILE ORGANIC COMPOUNDS ON OXIDATIVE DAMAGE IN RAT LIVER

WARAPORN PARNLOB

อภินันทนาการ
จาก
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT

OF THE REQUIREMENTS FOR

THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (TOXICOLOGY)

FACULTY OF GRADUATE STUDIES

MAHIDOL UNIVERSITY

2001

ISBN 974-04-0817-6

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

TH
W153 ST
2001

4236769 SCTX/M : MAJOR : TOXICOLOGY ; M.Sc. (TOXICOLOGY)
KEY WORDS : STYRENE / ACRYLONITRILE / OXIDATIVE DAMAGE

WARAPORN PARNLOB : STUDY OF THE EFFECT OF THE SELECTED VOLATILE ORGANIC COMPOUNDS ON OXIDATIVE DAMAGE IN RAT LIVER. THESIS ADVISORS : MATHUROS RUCHIRAWAT, Ph.D., JUTAMAAD SATAYAVIVAD, Ph.D., PANIDA NAVASUMRIT, Ph.D. 115 p. ISBN 974-04-0817-6.

Styrene and acrylonitrile (AN) are volatile organic compounds which have been used extensively in the manufacture of plastics and fibers. These chemicals can be volatilized and distributed in the environment. Styrene and AN are converted to styrene-7,8-oxide and cyanoethylene oxide, respectively, via the cytochrome P450-dependent oxidation. These major forms are the most reactive metabolites which can directly bind to lipids, proteins and DNA resulting in oxidative damage. This study aims to investigate the mechanisms of styrene- and AN-induced oxidative damage in an animal model.

In acute styrene treatment, male Wistar rats were intraperitoneally (i.p.) administered with styrene at the doses of 0.5, 1.0 and 1.5 g/kg BW for 3 consecutive days. At the doses of 1.0 and 1.5 g/kg BW, the formation of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) was increased by approximately 69 % and 72 % whereas the formation of malondialdehyde (MDA) was increased by approximately 55 % and 87 %, respectively. Catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) activities were inhibited at all doses. CAT activity was significantly decreased by 44 %, 62 % and 70 % at the doses of 0.5, 1.0 and 1.5 g/kg BW respectively. Glutathione peroxidase (GPx) activity and the hepatic GSH content were increased at 0.5 g/kg BW but decreased at the doses of 1.0 and 1.5 g/kg BW. The glutathione S-transferase (GST) activity was increased at all doses of styrene. For subchronic styrene treatments (0.05, 0.1 and 0.25 g/kg BW, i.p., 5 days per week for 8 weeks), the level of 8-OHdG was not affected but MDA formation was increased. MDA was increased by approximately 20 %, 34 % and 50 % at the doses of 0.5, 1.0 and 1.5 g/kg BW, respectively. CAT, SOD, and GST activities as well as GSH content were increased at the dose of 0.25 g/kg BW. GPx activity was increased at the doses of 0.1 and 0.25 g/kg BW.

For AN, acute treatment (10, 25 and 50 mg/kg BW, i.p. for 3 consecutive days) had no affected on the formation of 8-OHdG in the rat liver, but the level of MDA was increased by approximately 32 % at the dose of 50 mg/kg BW. CAT and GPx activities were decreased whereas SOD activity slightly increased in AN-treated rats at all doses. CAT activity was decreased approximately 26 %, 43 % and 58 % at 10, 25 and 50 mg/kg BW, respectively. GSH content and GST activity were inhibited at all doses. For subchronic AN treatment (10 and 25 mg/kg BW, i.p., 5 days per week for 8 weeks), the level of 8-OHdG was increased by approximately 24 % at the dose of 10 mg/kg BW whereas the MDA formation was increased by approximately 15 % and 72 % at the dose of 10 and 25 mg/kg BW, respectively. CAT, SOD, and GST activities as well as GSH content were increased with 25 mg/kg BW of AN while GPx activity was increased at all doses. Hepatic cytosolic protein content was not affected by styrene or AN treatment.

In conclusion, both styrene and AN induced oxidative damage in the rat liver (by both acute and subchronic treatments) through alterations of the defense system, oxidative DNA damage and lipid peroxidation. Subsequent to the induction of lipid peroxidation, it would be of interest to further study lipid peroxidation-derived mutagenic DNA adducts such as etheno adducts or MDA-DNA adducts that result from exposure to styrene or AN.

4236769 SCTX/M : สาขาวิชา : พิษวิทยา ; วท.ม. (พิษวิทยา)

วราภรณ์ ปานลบ : การศึกษาผลกระทบของสารระเหยอินทรีย์ ต่อการทำลายดับที่เกิดจากสภาวะเครียดออกซิเดชั่น (STUDY OF THE EFFECT OF THE SELECTED VOLATILE ORGANIC COMPOUNDS ON OXIDATIVE DAMAGE IN RAT LIVER.) คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : มธุรส รุจิรวัฒน์, Ph.D, จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์, Ph.D, พนิดา นวสัมฤทธิ์, Ph.D. 115 หน้า. ISBN 974-04-0817-6

สไตรีนและอะไครโลไนไตรล์เป็นสารระเหยอินทรีย์เคมีที่ใช้ทางอุตสาหกรรมการผลิตพลาสติกและไฟเบอร์ สารเคมีเหล่านี้สามารถระเหยและแพร่กระจายไปสู่สิ่งแวดล้อมได้ นอกจากนี้สไตรีนและอะไครโลไนไตรล์สามารถเปลี่ยนเป็นสไตรีน 7,8 ออกไซด์ และไซยาโนเอทิลีน ออกไซด์ตามลำดับ ด้วยกระบวนการออกซิเดชั่นของไซโตโครม พี 450 สไตรีน 7,8 ออกไซด์ และไซยาโนเอทิลีนสามารถจับกับไขมัน โปรตีน และดีเอ็นเอ อาจก่อให้เกิดการทำลายดีเอ็นเอเนื่องจากภาวะออกซิเดชั่นได้ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษากลไกของสไตรีนและอะไครโลไนไตรล์ ในการก่อให้เกิดการทำลายจากภาวะเครียดออกซิเดชั่นในสัตว์ทดลอง

การศึกษาในหนูพุกขาวเพศผู้ที่ได้รับการฉีดสไตรีนแบบเฉียบพลันเข้าทางหน้าท้อง ปริมาณ 0.5, 1.0 และ 1.5 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เป็นเวลา 3 วันติดต่อกัน พบว่า ระดับของ 8 ไฮดรอกซีดีออกซีกัวโนซีนเพิ่มขึ้นในตับหนู ประมาณ 69 และ 72 เปอร์เซ็นต์ ส่วนมาลอนไดอัลดีไฮด์เพิ่มขึ้น 55 และ 87 เปอร์เซ็นต์ ในหนูที่ได้รับสไตรีนความเข้มข้น 1.0 และ 1.5 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมตามลำดับ และพบว่ามีการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์คะตะเลสและซุปเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตสในทุกความเข้มข้น โดยการทำงานของเอนไซม์คะตะเลสลดลง 44, 62 และ 70 เปอร์เซ็นต์ ส่วนการทำงานของเอนไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดสและปริมาณกลูตาไธโอนในตับเพิ่มขึ้นที่ความเข้มข้น 0.5 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม แต่ลดลงที่ความเข้มข้น 1.0 และ 1.5 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยที่การทำงานของเอนไซม์กลูตาไธโอนเอสทรานเฟอร์เรสเพิ่มขึ้นในทุกความเข้มข้น ในการทดลองแบบกึ่งเรื้อรังของสไตรีน (ความเข้มข้น 0.05, 0.1 และ 0.25 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 5 วันต่อสัปดาห์เป็นเวลา 8 สัปดาห์) ระดับของ 8 ไฮดรอกซีดีออกซีกัวโนซีนไม่มีการเปลี่ยนแปลงแต่มาลอนไดอัลดีไฮด์เพิ่มขึ้นในตับหนู ประมาณ 20, 34 และ 50 เปอร์เซ็นต์ ส่วนการทำงานของเอนไซม์คะตะเลส , ซุปเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตส, กลูตาไธโอนเอสทรานเฟอร์เรสและปริมาณกลูตาไธโอนเพิ่มขึ้นที่ความเข้มข้น 0.25 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ส่วนการทำงานของเอนไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดสเพิ่มขึ้นที่ความเข้มข้น 0.1 และ 0.25 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

การทดลองแบบเฉียบพลันของอะไครโลไนไตรล์ (ความเข้มข้น10, 25 และ 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 3 วันติดต่อกัน) ระดับของ 8 ไฮดรอกซีดีออกซีกัวโนซีนไม่มีการเปลี่ยนแปลงแต่มาลอนไดอัลดีไฮด์เพิ่มขึ้นในตับหนู ประมาณ 32 เปอร์เซ็นต์ ที่ความเข้มข้น 50 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม การทำงานของเอนไซม์คะตะเลสและกลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดสลดลง โดยการทำงานของเอนไซม์คะตะเลสลดลงประมาณ 26, 43 และ 58 เปอร์เซ็นต์ ในขณะที่การทำงานของเอนไซม์ซุปเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตสเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในทุกความเข้มข้น ส่วนการทำงานของเอนไซม์ กลูตาไธโอนเอสทรานเฟอร์เรส และปริมาณกลูตาไธโอนลดลงในทุกความเข้มข้น สำหรับการทดลองแบบกึ่งเรื้อรังของอะไครโลไนไตรล์ (ความเข้มข้น10 และ 25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 5 วันต่อสัปดาห์เป็นเวลา 8 สัปดาห์) ระดับของ 8 ไฮดรอกซีดีออกซีกัวโนซีนเพิ่มขึ้น 24 เปอร์เซ็นต์ ที่ความเข้มข้น 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ส่วนมาลอนไดอัลดีไฮด์เพิ่มขึ้น 15 และ 72 เปอร์เซ็นต์ในทุกความเข้มข้น ในการทำงานของเอนไซม์คะตะเลส , ซุปเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตส, กลูตาไธโอนเอสทรานเฟอร์เรสและปริมาณกลูตาไธโอนเพิ่มขึ้นเฉพาะที่ความเข้มข้น 25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ส่วนการทำงานของเอนไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดส เพิ่มขึ้นที่ทุกความเข้มข้น โดยพบว่าสไตรีนและอะไครโลไนไตรล์ไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนของไซโตโซลิคในตับหนู จากผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การได้รับสไตรีนและอะไครโลไนไตรล์แบบเฉียบพลันหรือกึ่งเรื้อรังสามารถก่อให้เกิดสภาวะเครียดออกซิเดชั่นซึ่งเป็นผลมาจากกระบวนการไลปิดเปอร์รอกซิเดชั่น ซึ่งผลที่เกิดขึ้นนี้ควรจะให้ความสนใจกับ ดีเอ็นเอ แอดดักท์ ชนิดที่เป็นผลมาจากกระบวนการไลปิดเปอร์รอกซิเดชั่นต่อไป