

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

ฤทธิ์ของสารสกัดจากขึ้นฉ่ายต่ออาการวิตกกังวลและซึมเศร้าเมื่อถูกเหนี่ยวนำด้วยการจำกัดการเคลื่อนไหวและต่อโรคพาร์กินสันเมื่อถูกเหนี่ยวนำด้วยสาร เอ็ม พี ที พี

Effect of *Apium Graveolens* L. on anxiety and depression induced by immobilized stress and MPTP-induced Parkinson's disease in animal model.

คณะนักวิจัย

ดร.ตุลาภรณ์ ว่องวัชชัย ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์

ดร.วนิดา สุขเกษศิริ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์

ผศ.ดร.เพ็ญนภา ชลปฐมพิกุลเลิศ ภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากเงินรายได้มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ประจำปีงบประมาณ 2557 รหัสโครงการ SCI 570371S

1. ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) ฤทธิ์ของสารสกัดจากขึ้นฉ่ายต่ออาการวิตกกังวลและซึมเศร้าเมื่อถูกเหนี่ยวนำด้วยการจำกัดการเคลื่อนไหวและต่อโรคพาร์กินสันเมื่อถูกเหนี่ยวนำด้วยสาร เอ็ม พี ที พี
- (อังกฤษ) **Effect of *Apium Graveolens* L. on anxiety and depression induced by immobilized stress and MPTP-induced Parkinson's disease in animal model.**

2. คณะนักวิจัย

1. ดร.ตุลาภรณ์ ว่องวรวัชชัย ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์
2. ดร.วนิดา สุขเกษศิริ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์
3. ผศ.ดร.เพ็ญนภา ชลปฐมพิกุลเลิศ ภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์

3. กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยครั้งนี้คงไม่สามารถสำเร็จลุล่วงไปได้หากไม่ได้รับความอนุเคราะห์และความร่วมมือจากบุคลากรและหน่วยงานต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา ภาควิชาสรีรวิทยา และสถานเลี้ยงสัตว์ทดลองภาคใต้ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่ ที่ให้ความอนุเคราะห์ทั้งในด้านสถานที่ อุปกรณ์และเครื่องมือที่จำเป็นตลอดการทำงานวิจัยในครั้งนี้ ตลอดจนการได้รับความสนับสนุนจากทุนวิจัยจากงบประมาณเงินรายได้ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ประจำปีงบประมาณ 2557

4. บทคัดย่อภาษาไทย

บทคัดย่อ

โรคพาร์กินสันมีอุบัติการณ์เป็นอันดับที่สองรองจากโรคอัลไซเมอร์ของกลุ่มโรคความเสื่อมของระบบประสาท ซึ่งมีผลกระทบต่อทั้งด้านสังคมและเศรษฐกิจ การเสื่อมของเซลล์ประสาทที่สร้างสารสื่อประสาทโดพามีนในวิถีประสาท nigrostriatal ทำให้เกิดความผิดปกติได้ทั้งระบบประสาทสั่งการและไม่ใช้ระบบประสาทสั่งการ เช่น ความบกพร่องในการเรียนรู้และจดจำ หรือ เกิดอาการซึมเศร้าตามมาได้ ในปัจจุบันนี้กลไกการเกิดโรคพาร์กินสันยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามสารอนุมูลอิสระเป็นปัจจัยที่สำคัญของการเกิดโรคพาร์กินสัน การรักษาด้วยยาในปัจจุบันมีเป้าหมายมุ่งเน้นการเพิ่มปริมาณสารสื่อประสาทโดพามีน หรือการเพิ่มการรอดชีวิตของเซลล์ประสาทที่สร้างสารสื่อประสาทโดพามีน อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยยาแผนปัจจุบันก่อให้เกิดผลข้างเคียงมากมายจากการใช้ยา และการตอบสนองต่อการรักษาทางยาไม่คงที่หลังจากมีการใช้ยาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน จึงทำให้ยาไม่สามารถไปถึงเป้าหมายที่ต้องการได้ ดังนั้นการรักษาด้วยทางเลือกอื่นจึงเป็นหัวข้อที่น่าสนใจ ในการศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและฤทธิ์ปกป้องระบบประสาทของสารสกัดขึ้นฉ่ายในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดอาการเลียนแบบโรคพาร์กินสัน

หนูถีบจักรเพศผู้สายพันธุ์ C57BL/6 วัยเจริญพันธุ์ได้รับการป้อนสารสกัดขึ้นฉ่ายผ่านทางปากในขนาดต่างกันคือ 65, 125, 250, 375, และ 500 มก. ต่อ กก. น้ำหนักตัว เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดขึ้นฉ่ายขนาด 125 มก. ต่อ กก. น้ำหนักตัว มีฤทธิ์ต้านอาการวิตกกังวล อาการซึมเศร้า ในขณะที่ขนาด 250 มก. ต่อ กก. น้ำหนักตัวมีฤทธิ์เพิ่มความจำทั้งแบบ spatial และ non-spatial ในหนูทดลอง ทั้งนี้สารสกัดขึ้นฉ่ายขนาดดังกล่าวยังมีผลในการปกป้องการเรียนรู้และจดจำในสถานะที่มีความบกพร่องจากการเหนี่ยวนำของสาร scopolamine ได้ดีขึ้น รวมทั้งยังมีผลปกป้องเซลล์ประสาทในสมองบริเวณต่างๆของ cerebral cortex, hippocampus และ striatum โดยกลไกการออกฤทธิ์เป็นผลมาจากการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase การลดการสร้างสารอนุมูลอิสระจากการวัดระดับ malondialdehyde เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ต้านการสร้างสารอนุมูลอิสระของ glutathione peroxidase และเปอร์เซินต์ยับยั้งของ superoxide anion และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ monoamine oxidase ชนิด A ซึ่งเกี่ยวข้องโดยตรงกับกลไกของอาการวิตกกังวลและซึมเศร้า การทดลองต่อมาได้ทำการวิจัยเช่นเดียวกับการศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดขึ้นฉ่ายต่อระบบประสาท ยกเว้นขนาดของสาร 125, 250, และ 375 มก. ต่อ กก. น้ำหนักตัวเป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ และเหนี่ยวนำให้หนูมีอาการเลียนแบบโรคพาร์กินสันด้วยสาร เอ็ม พี ที พี ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดขึ้นฉ่าย 375 มก. ต่อ กก. น้ำหนักตัวมีฤทธิ์ปกป้องและบรรเทาอาการเลียนแบบโรคพาร์กินสันในหนูทดลองได้อย่างมีประสิทธิภาพ

โดยกลไกการออกฤทธิ์เป็นผลมาจากการลดลงของสารอนุมูลอิสระ การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของเอนไซม์ monoamine oxidase ชนิด A และ B และการยับยั้งกระบวนการอักเสบของระบบประสาท ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของการรอดชีวิตของเซลล์ประสาทที่สร้างสารสื่อประสาทโดพามีนในสมองส่วน substantia nigra จึงสรุปได้ว่า สารสกัดขึ้นฉ่ายเป็นสมุนไพรทางธรรมชาติที่มีศักยภาพในการพัฒนาเป็นสารต้านความวิตกกังวล ซึมเศร้า เพิ่มการเรียนรู้และจดจำ และ

ปกป้องอาการเลียนแบบโรคพาร์กินสัน ทั้งนี้กลไกการออกฤทธิ์ และ การพัฒนารูปแบบของสารสกัดยัง
ต้องมีการศึกษาวิจัยต่อไป

5. บทคัดย่อภาษาอังกฤษ

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease. This condition has a great impact on both social and economic aspects. The degeneration of dopaminergic neurons in nigrostriatal pathway produces both motor and non-motor disorders such as learning and memory impairment or progressive depression. At present, the precise underlying mechanism of neurodegeneration in PD is still unclear. However, piles of scientific evidence point out that oxidative stress is one of the important factors. The therapeutic efficacy of drugs used nowadays, which targets at an increasing of dopamine level or dopaminergic neuron survival is still limited. Current pharmacotherapy usually produces various side effects and the drug response is not stable after prolonged treatment and cannot reach to the target. Thus, an alternative medicine has drawn several attentions. The current study aimed to determine the neuropharmacological activity and neuroprotective effect of *A. graveolens* on MPTP-induced Parkinson-like symptoms in mice. Young adult male C57BL/6 mice were orally received *A. graveolens* crude extract at various doses ranging from 65, 125, 250, 375, and 500 mg/kg BW for 4 weeks, respectively. The results displayed that *A. graveolens* at a dose of 125 mg/kg BW exhibited anxiolytic and antidepressant effects while *A. graveolens* at a dose of 250 mg/kg BW showed the cognitive enhancing effect in both spatial and non spatial memories. *A. graveolens* was also found to alleviate cognitive deficit-induced by scopolamine. Moreover, *A. graveolens* can prevent neurons survival in various regions of cerebral cortex, hippocampus. The proposed mechanisms related to the inhibition of acetylcholinesterase enzyme, regulating the malondialdehyde level and percentage of inhibition of superoxide anion via the increasing of glutathione peroxidase activity, and decreasing the activity of monoamine oxidase enzyme which directly associated with anxiety and depression. This study further determined the neuroprotective effect of *A. graveolens* on MPTP-induced mice model. The experiment has been performed as mention earlier via oral gavage except that the mice were orally given of *A. graveolens* at various doses ranging from 125, 250, and 375 mg/kg BW for 3 weeks, respectively. Then, the animals were injected with MPTP to induce Parkinson-like symptoms. Our results demonstrated that *A. graveolens* at dose of 375 mg/kg BW showed the peak neuroprotective effect against MPTP induction. The possible underlying mechanism may occur via the reduction of oxidative stress, alteration of monoamine oxidase enzyme activity and suppression of the inflammation process attributed to the increase of dopaminergic neuron in substantia nigra. In conclusion, *A. graveolens* has a high potential to be developed as an anxiolytic, anti-depressant or cognitive enhancer and as the agent to reduce motor disorder in animal model of PD. However, further investigation of possible underlying pathway of *A. graveolens* and the development of drug still required.