ความผิดปกติของการหดและคลายตัวของหลอดเลือดเป็นสาเหตุเริ่มต้นของโรคหลอดเลือดแดงแข็ง มีสาเหตุเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดจากการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชั่นของไขมันชนิดความหนาแน่นต่ำ (LDL-C) เนื่องจากภาวะไขมันในเลือดสูง การศึกษาฤทธิ์ลดไขมันในเลือดและปกป้องหลอดเลือดของสารสกัดจากเมล็ดองุ่น (GSE) แบ่งการศึกษาออกเป็น 2 ส่วน คือผลของ GSE ในระยะเฉียบพลันและระยะยาว ในระยะเฉียบพลันแบ่งกลุ่มทดลองออกเป็น 5 กลุ่มดังนี้ กลุ่มที่ 1 ให้ lipid emulsion (LM) กลุ่มที่ 2 ให้ LM+orlistat ขนาด 0.05 มก./กก. กลุ่มที่ 3-5 ให้ LM+GSE ขนาด 100, 250 และ 500 มก./กก. ตามลำดับ เจาะเลือดที่บริเวณปลายหางก่อนการทดลองและหลังจากให้สารสกัดในชั่วโมงที่ 2, 4, 6, 8 และ 10 เพื่อตรวจหาระดับของ total cholesterol (TC) และ triglyceride (TG) พบว่าหนูกลุ่มที่ได้รับ GSE ขนาด 100, 250 และ 500 มก./กก. มีระดับ TC และ TG ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ตามลำดับ ในชั่วโมงที่ 2, 4, 6, 8, และ 10 ส่วน GSE ในขนาด 100 มก./กก. มีระดับ TG ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ในชั่วโมงที่ 2 และ 4 ส่วนการทดลองในระยะยาวแบ่งกลุ่มทดลองออกเป็น 5 กลุ่มดังนี้ ND, HF, HF+fenofibrate ขนาด 100 มก./กก., HF+GSE ขนาด 0.5 และ 1 เปอร์เซ็นต์ (w/w) ตามลำดับ เมื่อครบ 8 สัปดาห์ ทำให้หนูหมดความรู้สึก เก็บเลือดจากหัวใจเพื่อตรวจหาระดับ TC, TG, HDL-C และ NO ในเลือด ทำการผ่าตัดแยกหลอดเลือดแดงส่วน aorta เพื่อทดสอบการทำงานของหลอดเลือดและนำหลอดเลือดที่เหลือไปศึกษาการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางพยาธิวิทยา ผลการทดลองพบว่าหนูกลุ่มที่ได้รับ GSE มีน้ำหนักตัวต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) หนูในกลุ่มดังกล่าวยังมีระดับ TC, TG, LDL-C และ LDL-C/HDL-C ratio ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) อีกทั้งยังมีระดับ NO ในเลือดสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการทำงานของหลอดเลือดพบว่าหนูกลุ่มที่ได้รับ GSE มีการหดตัวที่เกิดจากจากการเหนี่ยวนำด้วย NE และการคลายตัวของหลอดเลือดแบบอาศัยเยื่อบุผนังหลอดเลือดจากการเหนี่ยวนำด้วย Ach ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ HF แต่การคลายตัวแบบไม่อาศัยเยื่อบุผนังหลอดเลือดจากการเหนี่ยวนำด้วย SNP ไม่มีความแตก ต่างกันทั้ง 5 กลุ่ม ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของหลอดเลือดสอดคล้องกับผลทดสอบการทำงานของหลอดเลือด โดยเยื่อบุผนังหลอดเลือดของกลุ่มที่ได้รับ GSE มีความสมบูรณ์ไม่เกิดการหลุดลอก พบการแทรกตัวของไขมันในชั้น tunica intima และ tunica media เล็กน้อย แต่ไม่พบการตายของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดและการแทรกตัวในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดของเซลล์เม็ดเลือดขาว ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่า GSE มีฤทธิ์ปกป้องเยื่อบุผนังหลอดเลือดรวมถึงกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดอันเป็นผลมาจากฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือดของ GSE

สาขาวิชา.....เภสัชวิทยา.....ลายมือชื่อนิสิต.....

ปีการศึกษา.....2551.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

Abnormalities in endothelium-dependent control of vascular tone may develop from the course of atherosclerosis because of the oxidative modification of low density lipoproteins. This study was aimed to investigate the effects of grape seed extract (GSE) on serum lipid profiles, vascular function and pathological changes of endothelial cell in high fat diet-fed rats. The study was divided into acute phase and long term phase of high fat diet ingestion. In acute phase: rats were fed with lipid emulsion (LE); LE+orlistat 0.05 mg/kg; LE+ GSE 100 mg/kg; LE+GSE 250 mg/kg and LE+GSE 500 mg/kg. Plasma total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) levels were analyzed at 0-10 hour. Initial plasma TG and TC levels were not significantly different among the five groups. After lipid emulsion feeding, TC level of 100, 250 and 500 mg/kg GSE groups were significantly lower than the LE group at 2, 4, 6 and 8 hours, at the same time point TG levels in 100 mg/kg GSE group was significantly lower than the LE group at 2 and 4 hours. In long term phase, rats initially weighing 120-150 g were randomly divided into five groups as following: group 1, normal diet (ND); group 2, high fat diet (HF); group 3, HF+fenofibrate 100 mg/kg; group 4, HF+0.5% GSE and group 5, HF+1% GSE. Each group comprised of 8 rats and all of them were fed for 8 weeks consecutively. Blood was obtained prior to dietary treatment and at the time of sacrifice. Plasma was analyzed for the content of TC, TG, HDL-C and NO. Aortic ring was isolated and used for the assay of vascular function. At the end of selected experiments, a representative rings was fixed and prepared for examination of the pathological changes of vascular cells structure. After 8 weeks body weight gain of rats receiving 0.5% and 1% GSE were significantly lower than high fat diet group.Compared to HF group, rats receiving HF diets containing 0.5% and 1% GSE showed significant reductions of plasma TC, LDL-C, TG level and LDL/HDL ratio. NE induced contraction in HF group decreased comparing with ND group while rats treated with GSE demonstrated significantly improved in contractile response induced by NE. The endothelium-dependent relaxation to Ach was significantly impaired in the HF group as compared to ND group, whereas, relaxation to Ach of the GSE treated groups were significantly restored. There was no significant differences in the extent of relaxation to SNP, a direct smooth muscle relaxation and nitric oxide donor among the five groups of rats. Comparing with the aortae obtained from ND rats, the pathological changes examination revealed the deposit of foam cell and fat in tunica intimal and tunica media layer of those from the HF group. Impaired endothelial cell and migration of vascular smooth muscle cells from tunica media layer into tunica intima were found in this group. The 0.5 and 1% GSE treated groups were slightly found fat deposits. Endothelium cells and vascular smooth muscle cells were still in good condition. The results of this study indicate that dietary supplement of GSE may benefit for patients with atherosclerosis by preserving endothelial functions through a mechanism related to its lipid lowering effect.