

ชลทิพย์ ทิพย์แก้ว. 2558. การพัฒนาผลิตภัณฑ์สุขภาพ เพื่อการกระตุ้นการฟื้นคืนการทำงานของ
เส้นประสาทและการหายของแผลในภาวะเบาหวาน. วิทยานิพนธ์ปริญญาปรัชญาดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาประสาทวิทยาศาสตร์ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น.

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: รศ. ดร. จินตนาภรณ์ วัฒนธร,
ผศ. ดร. สุภาพร มัชฌิมะประ

บทคัดย่อ

ภาวะแทรกซ้อนของเบาหวาน โดยเฉพาะความบกพร่องในการทำงานของเส้นประสาทและ
กระบวนการหายของแผลที่ไม่ดีจัดเป็นปัญหาที่ท้าทายในโรคศตวรรษนี้ เนื่องจากประสิทธิภาพ
ของการรักษาในปัจจุบันยังมีข้อจำกัดและภาวะเหล่านี้ยังส่งผลอย่างมากทั้งต่อค่าใช้จ่ายในการรักษา
และคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเองและครอบครัว ดังนั้นกลยุทธ์การรักษาที่มีประสิทธิภาพแบบใหม่จึงยังเป็น
ที่ต้องการ สืบเนื่องจากคุณสมบัติการนำส่งสารของแผ่นปิดนาโน การนำส่งสารทางผิวหนัง และ
ผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ ดังนั้นจึงทำให้ประโยชน์จากการนำผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติบรรจุในแผ่นปิด
นาโนต่อการฟื้นคืนการทำงานของเส้นประสาทและการกระตุ้นการหายของแผลในภาวะ
เบาหวานได้รับความสนใจ เนื่องจากสารเคอร์ซีดินและมะเขือเทศมีศักยภาพในการต้านอนุมูลอิสระ
ซึ่งปัจจัยสำคัญต่อการฟื้นคืนของเส้นประสาทที่มีความบกพร่องในการทำงานและการหายของแผล
ดังนั้นการศึกษารังนี้จึงมุ่งศึกษาผลของแผ่นปิดนาโนซินที่บรรจุสารเคอร์ซีดินหรือสารสกัดมะเขือ
เทศต่อการฟื้นคืนการทำงานของเส้นประสาทและกระบวนการหายของแผลในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำ
ให้เป็นเบาหวานด้วยสาร STZ

ทั้งแผ่นปิดผิวหนังที่ทำด้วยเส้นใยนาโนของซิน โพลีเมอร์ที่บรรจุสารเคอร์ซีดินและแผ่น
ปิดผิวหนังที่ทำด้วยเส้นใยนาโนของซิน โพลีเมอร์ที่บรรจุสารสกัดมะเขือเทศถูกพัฒนาเป็นแผ่นแปะ
ผิวหนังด้วยเทคนิคอิเล็กโตรสปินนิง พบว่าแผ่นปิดผิวหนังนาโนที่พัฒนาขึ้นโดยบรรจุสารข้างต้น
แสดงฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ และแผ่นปิดผิวหนังที่ทำด้วยเส้นใยนาโนของซิน โพลีเมอร์ที่บรรจุสาร
เคอร์ซีดินขนาด 15% มีความปลอดภัยในการใช้งานต่อเนื่องแบบเรื้อรัง

เพื่อศึกษาผลของแผ่นปิดผิวหนังที่ทำด้วยเส้นใยนาโนของซิน โพลีเมอร์ที่บรรจุสาร
เคอร์ซีดินและแผ่นปิดผิวหนังที่ทำด้วยเส้นใยนาโนของซิน โพลีเมอร์ที่บรรจุสารสกัดมะเขือเทศ
ต่อการฟื้นคืนสภาพการทำงานของเส้นประสาทส่วนปลายที่ทำงานบกพร่องในหนูเบาหวานที่
เหนี่ยวนำด้วยสาร STZ จะทำการเหนี่ยวนำหนูเพศผู้พันธุ์วิสตาร์ให้เกิดเบาหวานด้วยการฉีดสาร
STZ เพียงครั้งเดียวและเหนี่ยวนำให้เกิดการทำงานของเส้นประสาทบกพร่องด้วยการกดทับ

เส้นประสาทsciaticบริเวณ1/3ด้านบนของเส้นประสาทsciaticข้างขวา หนูเบาหวานที่ได้รับการดูแล ภาวะเส้นประสาทบกพร่องจะได้รับการดูแลภาวะดังกล่าวด้วยการได้รับการแปะแผ่นปิดหนังที่ทำ ด้วยเส้นใยนาโนของซินโพลิเมอร์ที่บรรจุสารเคอร์ซีติน 5%, 10% และ 15% ขนาด 1x1 cm ทุกวัน เป็นเวลา21วัน และประเมินการทำงานของเส้นประสาททุกวัน โดยวัด foot withdrawal reflex และ De Medinacelli method และวัดการนำส่งสัญญาณประสาทในวันสุดท้ายของการทดลอง จากนั้นนำ เส้นประสาทที่มีพยาธิสภาพมาศึกษา axon density, oxidative stress status และphosphorylation of ERK (pERK) ผลการศึกษาพบว่าหนูเบาหวานที่ได้รับแผ่นปิดหนังที่ทำด้วยเส้นใยนาโนของ ซินโพลิเมอร์ที่บรรจุสารเคอร์ซีตินมีค่า sciatic function index และ foot withdrawal latency ดีขึ้น และค่าความเร็วในการส่งสัญญาณประสาท ความหนาแน่นของ axon ภาวะเครียดออกซิเดชัน และ pERK มีค่าดีขึ้น ดังนั้นจากข้อมูลชี้ให้เห็นว่าแผ่นปิดหนังที่ทำด้วยเส้นใยนาโนของซินโพลิเมอร์ที่ บรรจุสารเคอร์ซีตินสามารถลดภาวะเครียดออกซิเดชัน และเพิ่ม pERK ส่งผลให้เส้นประสาทที่ เสียหายดีขึ้น ส่งผลให้การส่งสัญญาณประสาทเร็วขึ้นและมีความหนาแน่นของเส้นประสาทเพิ่มมากขึ้นทำ ให้ฟื้นฟูการทำงานของเส้นประสาท sciatic nerve และแผ่นปิดหนังที่ทำด้วยเส้นใยนาโนของ ซินโพลิเมอร์ที่บรรจุสารสกัดมะเขือเทศก็สามารถฟื้นฟูการทำงานของเส้นประสาทโดยมีค่า sciatic function index และ foot withdrawal latency ดีขึ้น และเพิ่มความเร็วในการส่งสัญญาณประสาท, เพิ่มความหนาแน่นของaxonและภาวะเครียดออกซิเดชันดีขึ้น ดังนั้นแผ่นปิดหนังที่ทำด้วยเส้นใยนา โนของซินโพลิเมอร์ที่บรรจุสารสกัดมะเขือเทศอาจฟื้นฟูการทำงานของเส้นประสาทที่มีการทำงาน บกพร่องในหนูเบาหวานที่เหนี่ยวนำด้วยสารSTZ ผ่านทางการปรับภาวะเครียดออกซิเดชันที่ดีขึ้นใน เส้นประสาทที่มีพยาธิสภาพ

การศึกษาในครั้งนี้ยังทำการศึกษาฤทธิ์แผ่นปิดผิวหนังที่ทำด้วยเส้นใยนาโนของซินโพลิเมอร์ที่ บรรจุสารเคอร์ซีตินและแผ่นปิดผิวหนังที่ทำด้วยเส้นใยนาโนของซินโพลิเมอร์ที่บรรจุสารสกัดมะเขือ เทศในการเร่งการหายของแผลในหนูเบาหวานที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยสาร STZ หนูเบาหวานจะถูกเหนี่ยวนำ แผลขนาด 1X1 cmที่บริเวณ dorsal backและปิดแผ่นปิดผิวหนังที่ทำด้วยเส้นใยนาโนของซินโพลิเมอร์ที่ บรรจุสารเคอร์ซีตินและแผ่นปิดผิวหนังที่ทำด้วยเส้นใยนาโนของซินโพลิเมอร์ที่บรรจุสารสกัดมะเขือ เทศขนาด 5%, 10% และ 15% ที่บริเวณแผลวันละครั้งเป็นเวลา 15 วันและประเมินการหายของแผลโดย ใช้ adsorption score, wound healing index และ % of wound contraction เป็นดัชนีทุก 3 วันจนถึงสิ้นสุดการ ทดลองและประเมินกลไกการออกฤทธิ์ของแผ่นปิดผิวหนังที่กล่าวข้างต้นจากการเปลี่ยนแปลง ความเครียดออกซิเดชันและการเปลี่ยนแปลงของคอลลาเจนเมื่อสิ้นสุดการทดลอง ผลการทดลอง พบว่าทั้งแผ่นปิดซินนาโนที่บรรจุสารเคอร์ซีตินและแผ่นปิดซินนาโนที่บรรจุสารสกัดมะเขือเทศ สามารถเร่งการหายของแผลในภาวะเบาหวานและ wound contraction โดยการเพิ่มปริมาณ

hydroxyproline ซึ่งเป็นดัชนีชี้วัดการสังเคราะห์ของคอลลาเจน และออกฤทธิ์ผ่านการลดความเครียดออกซิเดชันในบริเวณแผล ดังนั้นผลของการกระตุ้นการหายของแผลทั้งแผ่นปิดชีนาโนที่บรรจุสารเคอัวซิดินและแผ่นปิดชีนาโนที่บรรจุสารสกัดมะเขือเทศอาจเกิดจากการเพิ่มของคอลลาเจนและการลดความเครียดออกซิเดชัน

ดังนั้นทั้งแผ่นปิดผิวหนังที่ทำด้วยเส้นใยนาโนของซินโพลีเมอร์ที่บรรจุสารเคอัวซิดินและแผ่นปิดผิวหนังที่ทำด้วยเส้นใยนาโนของซินโพลีเมอร์ที่บรรจุสารสกัดมะเขือเทศมีศักยภาพที่จะนำมาพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์สุขภาพชนิดใหม่ในการบำบัดภาวะการทำงานของเส้นประสาทบกพร่องและแผลเรื้อรังในภาวะเบาหวาน อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาทางกลศาสตร์และการศึกษาวิจัยในมนุษย์ยังมีความจำเป็นอย่างมาก

Chonlathip Thipkaew. 2015. **Development of Health Products to Facilitate the Recovery of Nerve Functional and Wound Healing in Diabetes.** Doctor of Philosophy Thesis in Neurosciences, Graduate School, Khon Kaen University.

Thesis Advisors: Assoc. Prof. Dr. Jintanaporn Wattanathorn,
Assist. Prof. Dr. Supaporn Muchimapura

ABSTRACT

Neuroapthy and poor wound healing process, the diabetic complications which are commonly found, are regarded as the challenges in this decade. Due to the limitation of therapeutic efficacy and the great impacts on both medicare cost and the quality of life of the patients themselves and their families, the novel effective therapeutic strategies are required. Based on the beneficial effects of delivery of nanofiber mats, transdermal route application and natural products, the beneficial effects of the natural products loaded nanofiber mats on the functional recover of neuropathy and wound enhancing effect in diabetic condition have been considered. Since quercetin and tomato exhibit the ability to scavenge oxidative stress, the important factor which retards the recovery of neuropathy and wound healing, the effects of zein based nanofiber mat loaded with either quercetin or tomato extract on the functional recovery of neuropathy and wound healing process in streptozotocin (STZ)-diabetic rats.

Both quercetin loaded nanofiber mat and tomato extract loaded nanofiber mat were developed by using electrospinning technique. It was found that the developed naofiber mats loaded with the substances mentioned earlier still exhibit antioxidant activity. It was found that quercetin loaded nanofiber mat was safe for chronic application up to 15% quecertin loaded nanofiber mat.

To determine the effect of quercetin loaded nanofiber mat and tomato extract loaded nanofiber mat on the functional recovery of peripheral neuropathy in STZ-diabetic rats, male Wistar rats were induced diabetic condition using single shot injection of STZ and induced mononeuropathy by using crush injury at the upper third of right sciatic nerve. Diabetic rats with nerve injury were treated with 5%, 10% and 15% quecetin-loaded nanofiber (1x1 cm) once daily for 21 days. The evaluation of

nerve function was performed using foot withdrawal reflex and De Medinacelli method every 3 days throughout the study period. At the end of the study period, they were determined nerve conduction velocity (NCV). The lesion nerve was isolated and determined the axon density, oxidative stress status and phosphorylation of ERK (pERK). The result show that diabetic rats which received quercetin loaded nanofiber could improve sciatic function index via Demedicelli method and foot withdrawal latency together with the increase of NCV, axon density, oxidative stress status and pERK. Therefore, it was suggested that quercetin-loaded nanofiber decreased oxidative stress status and increased pERK leading to the improved nerve damage leading to the increased NCV and axon density resulting in the improved functional recovery of sciatic nerve. Diabetic rats which received tomato loaded nanofiber could improve sciatic function index determined by Demedicelli method and the response of foot withdrawal reflex together with the improvement of NCV and oxidative stress status in the lesion nerve. Thus, tomato extract loaded nanofiber mat might improve the functional recovery of neuropathy in STZ-diabetic rats via the improved oxidative stress status in the lesion nerve.

The wound enhancing effect of nanofiber mat loaded with quercetin and nanofiber mat loaded with tomato extract in STZ-diabetic rats were also investigated. STZ-diabetic rats were induced excision wound (1x1 cm) at dorsal back. The wounds were taken care by the nanofiber mat loaded with various concentrations of quercetin or tomato extract ranging from 5, 10 and 15% once daily for 15 days. Wound healing was assessed using adsorption score, wound healing index and %of wound contraction as indices every 3 days throughout the study period. The evaluation of mechanism of transdermal patch was carried out via the alteration of oxidative stress and collagen at the end of experiment. The results showed that rats subjected to wound care management via quercetin and tomato extract loaded zein based nanofiber mats showed the enhanced wound healing indices and wound contraction in accompany with the increasing level of hydroxyproline, an indicator of collagen synthesis, and the improved oxidative stress status at the wound area. Therefore, the wound enhancing effect of both quercetin loaded nanofiber and tomato extract loaded nanofiber might occur partly via the increased collagen and the decreased oxidative stress status.

In conclusion, both quercetin loaded zein based nanofiber mat and tomato extract loaded nanofiber mat are the potential therapeutic strategies to improve neuropathy and wound healing retardation in diabetic condition. However, the kinetic study and clinical trial study are very much essential.