

ณภัทร ศรีรักษา. 2554. **ฤทธิ์ป้องกันอาการที่พบในโรคพาร์คินสันของเคอร์เซตินในหนูที่ถูก**

**เหนี่ยวนำด้วยสาร 6-ไฮดรอกซีโดพามีน.** วิทยานิพนธ์ปริญญาปรัชญาดุษฎีบัณฑิต

สาขาวิชาประสาทวิทยาศาสตร์ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น.

**อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์:** ผศ.ดร. จินตนาภรณ์ วัฒนธร,

รศ. สมศักดิ์ เทียมเก่า,

รศ.ดร. กมลทิพย์ บราวน์,

รศ. โกวิท ไชยสีวามงคล

### บทคัดย่อ

โรคพาร์คินสัน เป็นโรคที่มีความเสื่อมของสมองเป็นอันดับสองรองจากโรคสมองเสื่อม หรือ โรคอัลไซเมอร์ ภาวะดังกล่าวส่งผลกระทบต่ออย่างมากทั้งด้านสังคมและเศรษฐกิจ โดยทั่วไปแล้วโรคนี้นักพบในผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป โดยการตายของเซลล์ประสาทชนิดโดพามีน ในบริเวณในโกลอสตริยอะตรัม จะก่อให้เกิดความผิดปกติทั้งแบบการเคลื่อนไหวและความผิดปกติที่ไม่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหว ได้แก่ การเรียนรู้และความจำบกพร่อง ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงที่ทำให้เกิดการตายของเซลล์ประสาทในโรคนี้ อย่างไรก็ตามหลักฐานทางวิทยาศาสตร์จำนวนมากบ่งชี้ว่าภาวะเครียดจากออกซิเดชันเป็นสาเหตุที่สำคัญอย่างหนึ่งในการเกิดโรค ปัจจุบันประสิทธิภาพการรักษาโรคนี้นี้ด้วยยาซึ่งมุ่งเพิ่มระดับโดพามีนนั้นยังมีข้อจำกัด โดยมักก่อให้เกิดผลข้างเคียง และมีการตอบสนองที่ไม่แน่นอนเมื่อรักษาในระยะเวลานาน ดังนั้นในปัจจุบันการพัฒนาวิธีการรักษาโดยใช้สารที่ออกฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระจึงยังเป็นเรื่องที่น่าสนใจ การศึกษาครั้งนี้จึงมุ่งที่จะประเมินฤทธิ์ในการป้องกันความบกพร่องในการเรียนรู้และการเคลื่อนไหวในแบบจำลองโรคพาร์คินสันของเคอร์เซตินซึ่งเป็นสารฟลาโวนอยด์ที่ออกฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระและพบมากในผัก ผลไม้

หนูขาวเพศผู้วัยเจริญพันธุ์สายพันธุ์ Wistar จะได้รับการป้อนเคอร์เซติน ขนาด 100 200 และ 300 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ทุกวันเป็นเวลา 2 สัปดาห์ ก่อนและหลังการฉีดสาร 6-OHDA เข้าสู่สมองส่วนสับสแตนเชียในกราของสมองซีกขวา เพื่อจำลองโรคพาร์คินสัน หลังจากนั้นจะประเมินการเรียนรู้และความจำแบบที่เกี่ยวข้องกับทิศทาง ด้วย Morris water maze test และ ถูกประเมินการเคลื่อนไหวด้วย elevated body swing test และ rotational behavior ผลการประเมินพบว่า เคอร์เซตินมีผลช่วยเพิ่มการเรียนรู้และความจำ ช่วยลดความบกพร่องของการเคลื่อนไหวได้

กลไกการออกฤทธิ์ที่น่าจะเป็นไปได้ อาจเกิดจากการลดภาวะเครียดจากออกซิเดชัน โดยการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ superoxide dismutase (SOD) glutathione peroxidase (GPx) และ catalase (CAT) และการเพิ่มความหนาแน่นของเซลล์ประสาทที่มีชีวิตในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส สับสแตนเชียในกรา และสเตรียอครัม นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่มความหนาแน่นของเซลล์ประสาทที่มีโดพามีนเป็นสารสื่อประสาท ในสมองส่วนสับสแตนเชียในกรา ข้อมูลจากผลการศึกษาในครั้งนี้ ยังชี้ให้เห็นว่าการเพิ่มการเรียนรู้และความจำน่าจะผ่านการเพิ่มการทำงานของระบบประสาทโคลิเนอร์จิกในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส

การศึกษานี้ยังทำการประเมินในการป้องกันความบกพร่องการเรียนรู้ และการเคลื่อนไหว ในแบบจำลองโรคพาร์คินสันของเคอร์เซตินในรูปแบบแผ่นปิดนาโน โดยให้ผ่านทางผิวหนัง ซึ่งหนูทดลองได้รับการปิดด้วยแผ่นปิดนาโนที่บรรจุเคอร์เซตินเป็นเวลา 2 สัปดาห์ก่อนและหลังการฉีดสาร 6-OHDA และจะประเมินดัชนีต่างๆเช่นเดียวกับในการศึกษาฤทธิ์ป้องกันสมองของเคอร์เซตินที่ได้รับโดยการป้อนดังที่กล่าวมาแล้ว ผลการประเมินพบว่าแผ่นปิดนาโนที่บรรจุด้วยเคอร์เซติน ช่วยลดความบกพร่องของการเรียนรู้และการเคลื่อนไหว กลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าวอาจเกิดจากการลดกลไกที่ได้กล่าวข้างต้นในการให้ทางปาก เป็นที่น่าสนใจว่าขนาดของเคอร์เซตินที่ให้ผลในกรณีที่บรรจุในแผ่นปิดนาโนมีขนาดน้อยกว่าขนาดที่ให้ทางปากประมาณ 100 เท่า

โดยสรุปพบว่า เคอร์เซติน มีศักยภาพในการพัฒนาเป็นสารต้านความบกพร่องของการเรียนรู้และความจำ และสารต้านการเคลื่อนไหวที่บกพร่องในโรคพาร์คินสัน อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาต่อไป

Napatr Sriraksa. 2011. **Neuroprotective effect of Quercetin against Parkinson's like symptoms induced by 6-Hydroxydopamine in Rats.** Doctor of Philosophy Thesis in Neuroscience, Graduate School, Khon Kaen University.

**Thesis Advisors:** Asst. Prof. Dr. Jintanaporn Wattanathorn,  
Assoc. Prof. Dr. Somsak Tiamkao,  
Assoc. Prof. Dr. Kamoltip Brown,  
Assoc. Prof. Dr. Kowit Chaisiwamongkol

### **ABSTRACT**

Parkinson's disease (PD) is a second most neurodegenerative disease after Alzheimer's disease. This condition produces great impact on both social and economic aspects. Generally, PD is usually observed in after 65 years old. The degeneration of dopaminergic neurons in nigrostriatal pathway can produce both motor and non-motor disorders such as learning and memory impairment. At present, the precise underlying mechanism of neurodegeneration in PD is still unclearly known. 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 increasing dopamine level is still limited. It usually produces side effect and the drug response is not stable after prolonged treatment. Thus, the development of therapeutic strategy from substance possessing antioxidant activity is still essential. So the current study aims to determine the protective effect against memory impairment and motor disorders of quercetin, a flavonoid possessing antioxidant activity which is commonly found in fruits and vegetables, in animal model of Parkinson's disease.

Adult male Wistar rats were orally administered various doses of quercetin ranging from 100, 200 and 300 mg/kg BW once daily at a period of 14 days before and 14 days after the induction of PD symptoms by injecting 6-OHDA into right substantia nigra. Then, they were determined spatial working memory by using Morris water maze test and determined motor changes by using elevated body swing test and rotational behavior test. The results showed that quercetin could enhance

memory and could mitigate motor disorders. The possible underlying mechanism may occur via the reduction of oxidative stress including the elevated superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) and catalase (CAT) and the increased survival neuron densities in hippocampus and substantia nigra. In addition, it also increased the dopaminergic neuron in substantia nigra. The data obtained from this study suggested that the cognitive enhancing effect might occur via the enhanced cholinergic function in hippocampus.

This study also determined the protective effect of transdermal quercetin-loaded nanofiber patch against memory impairment and motor disorder. The rats were received quercetin nanofiber patch via transdermal route at a period of 14 days before and 14 days after 6-OHDA injection and they were determined the same parameters as those mentioned in the determination neuroprotective effect of quercetin via oral route. The results showed that quercetin-loaded nanofiber patch could also mitigate memory and motor impairments. The possible underlying mechanism may be similar to that of quercetin that administered via oral route. Interestingly, the effective dose of transdermal quercetin-loaded nanofiber is less than that of the oral route approximate 100 times.

In conclusion quercetin has the potential to be developed as cognitive enhancer and as the agent to reduce motor disorder in animal model of Parkinson's disease. Anyway, further researches are still required.