

อรรถ บุญลา. 2558. ผลด้านภาวะความดันเลือดสูงและด้านออกซิเดชันของเปปไทด์รำข้าว และเคอร์คูมินในรูปแบบการทดลองความดันเลือดสูงในหนูแรท. วิทยานิพนธ์ปริญญาปรัชญาดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชาสรีรวิทยาทางการแพทย์ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น.

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: รศ. ดร. ยุพา คู่คงวิริยพันธุ์, ศ. ดร. วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์,
รศ. ดร. พิชรีวัลย์ ปั้นแห่งเพชร

บทคัดย่อ

การเพิ่มการสร้างอนุมูลอิสระ ลดการสร้างไนตริกออกไซด์ และลดการทำงานของสารต้านออกซิเดชัน ในระบบหลอดเลือด พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับ การเกิด โรคความดันเลือดสูงและโรคระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด เลือดการบริโภค อาหารที่มี สารต้านออกซิเดชัน พบว่ามีประโยชน์ ต่อการป้องกันและรักษาโรคความดันเลือดสูง โปรตีนไฮโดรไลสจากรำข้าว หรือ เปปไทด์รำข้าว (RBP) ซึ่งสกัดได้จากปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสโปรตีน รำข้าว โดยใช้เอนไซม์นั้นพบว่า มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สำคัญ ได้แก่ ฤทธิ์ต้าน ภาวะไขมันผิดปกติ ด้านเบาหวาน และด้านภาวะความดันเลือดสูง ส่วนเคอร์คูมิน (CUR) เป็นสารประกอบฟีนอลิกที่สกัดได้จากเหง้าของขมิ้นชันพบว่ามีคุณสมบัติป้องกันโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด ด้านการอักเสบและด้าน ออกซิเดชัน อย่างไรก็ตามกลไกที่เกี่ยวข้องกับการปกป้องหลอดเลือดโดยเฉพาะการต้านภาวะ ความดันเลือดสูงของ RBP และ CUR ยังไม่ทราบแน่ชัด

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ ตรวจสอบผลของ RBP และ CUR ต่อการบรรเทาภาวะผิดปกติต่างๆ ได้แก่ ความดันเลือด สูง พลาสมาสไตร การไหลเวียนเลือด ที่ผิดปกติ ภาวะเครียดออกซิเดชัน ภาวะเซลล์เอ็นโดทีเลียมทำงานผิดปกติ และ ภาวะการเปลี่ยนแปลง โครงสร้างของหลอดเลือด ขณะเหนี่ยวนำให้ เกิดความดันเลือดสูงในหนูแรท เพศผู้ สายพันธุ์ Sprague-Dawley ในรูปแบบการทดลอง 2 แบบ ได้แก่ ความดันเลือดสูงจากหลอดเลือดแดงที่ไตตีบแคบโดย การใส่คลิป (2K-1C) และความดันเลือดสูงจากการได้รับสาร N^{ω} -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)

รูปแบบความดันเลือดสูง 2K-1C เหนี่ยวนำโดยการผ่าตัดใส่คลิปเงินหนีบที่หลอดเลือดแดงที่เลี้ยงไตข้างซ้าย ของหนูแรท ในขณะที่หนูแรทที่ได้รับการผ่าตัดเช่นเดียวกันแต่ไม่ใส่คลิป จะเป็นหนูทดลองกลุ่มควบคุม (Sham-operated controls) หนูทดลองกลุ่ม Sham และ กลุ่ม 2K-1C จะถูกป้อนด้วยสาร RBP หรือ CUR ขนาด 50 หรือ 100 มก./กก./วัน หรือป้อนด้วยตัวทำละลาย เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ส่วนรูปแบบความดันเลือดสูง L-NAME หนูแรทจะได้รับ L-NAME ซึ่งเป็นสารยับยั้ง

nitric oxide synthase (NOS) ขนาด 50 มก./กก./วัน ผสมในน้ำดื่ม เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ในขณะที่หนูแรทกลุ่มควบคุมที่มีความดันเลือดปกติได้รับน้ำประปา หนูทดลองกลุ่มความดันเลือดปกติและกลุ่ม L-NAME จะถูกป้อนด้วยสาร RBP หรือ CUR ขนาด 50 หรือ 100 มก./กก./วัน หรือป้อนด้วยตัวทำละลาย เป็นเวลา 3 สัปดาห์

หลังสิ้นสุดการทดลองพบว่า RBP หรือ CUR เพิ่มประสิทธิภาพพลศาสตร์การไหลเวียนเลือดในหนูทดลองความดันเลือดสูง ทั้ง 2K-1C และ L-NAME โดยลดความดันเลือด เพิ่มปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะท่อนล่างและขาหลัง และลดความต้านทานของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะท่อนล่างและขาหลัง ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับหนูทดลองความดันเลือดปกติ ($P < 0.05$) การปรับพลศาสตร์การไหลเวียนเลือด ให้ดีขึ้นนี้พบว่า เกี่ยวข้องกับการลดระดับ angiotensin converting enzyme และการเพิ่มระดับ nitrate/nitrite ในพลาสมา การคลายตัวของหลอดเลือดแบบพึ่งเอ็นโดทีเลียม โดยการตอบสนองต่อ acetylcholine ของทั้งหลอดเลือดเอออร์ตาส่วนอกและหลอดเลือดแดง มีเซนเทอร์รี่ ซึ่งแยกจากหนูทดลองความดันเลือดสูง 2K-1C และ L-NAME ที่ได้รับ RBP หรือ CUR พบว่าเพิ่มขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) นอกจากนี้ RBP หรือ CUR ยังมีผลลดภาวะเครียดออกซิเดชันและลดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหลอดเลือดทั้งในหลอดเลือดแดงเอออร์ตาและหลอดเลือดแดง มีเซนเทอร์รี่ที่เกิดจากภาวะความดันเลือดสูง ผลของ RBP หรือ CUR ต่อการบรรเทาความผิดปกติเหล่านี้ มีความสัมพันธ์กับการเพิ่ม การแสดงออกของ โปรตีน eNOS ลดการแสดงออกของ โปรตีน p47^{phox} NADPH oxidase และลดการสร้างอนุมูลอิสระ superoxide ในเนื้อเยื่อหลอดเลือด จากหนูทดลองความดันเลือดสูง 2K-1C และ L-NAME

ผลการวิจัยนี้บ่งชี้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ RBP หรือ CUR ต่อการขยับยั้งความดันเลือดสูงในหนูทดลองความดันเลือดสูง 2K-1C และ L-NAME ที่มีการทำงานผิดปกติของเซลล์เอ็นโดทีเลียมและโครงสร้างผนังหลอดเลือด จะเกี่ยวข้องกับการเพิ่ม ปริมาณ NO ที่ไปออกฤทธิ์ และลดภาวะเครียดออกซิเดชัน

Orachorn Boonla. 2015. **Anti-Hypertensive and Anti-Oxidative Effects of Rice Bran Peptides and Curcumin in Experimental Models of Hypertension in Rats.** Doctor of Philosophy Thesis in Medical Physiology, Graduate School, Khon Kaen University.

Thesis Advisors: Assoc. Prof. Dr. Upa Kukongviriyapan,
Prof. Dr. Veerapol Kukongviriyapan,
Assoc. Prof. Dr. Patchareewan Pannangpetch

ABSTRACT

Increased free radical production, reduced nitric oxide bioavailability, and reduced activity of antioxidants in the vascular system are involved in the development of hypertension and cardiovascular disease. Consumption of dietary antioxidants has demonstrated their beneficial role in the prevention and treatment of hypertension. Rice bran protein hydrolysates or rice bran peptides (RBP) which was prepared extracted from rice bran protein via enzymatic hydrolysis possess important pharmacological activities, such as antidyslipidemic, antidiabetic and antihypertensive effects. Curcumin (CUR), a phenolic compound present in the rhizomes of turmeric, possesses cardiovascular protective, anti-inflammatory and antioxidant properties. Nonetheless, the mechanisms of RBP and CUR involved with the vascular protective effects, especially against hypertension have not yet been clarified.

The present study aimed to investigate the beneficial effects of RBP and CUR on hypertension, hemodynamic disturbance, oxidative stress, endothelial dysfunction and arterial structural changes during the development of hypertension in animal models of 2kidney-1clip (2K-1C) renovascular hypertension and N^{ω} -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)-induced hypertension in male Sprague-Dawley rats.

The 2K-1C hypertension was induced in rats by placing a silver clip onto the left renal artery while sham-operated rats were served as sham controls. Sham-operated or 2K-1C rats were intra-gastrically administered with RBP or CUR at a dose of 50 or 100 mg/kg/day, or vehicle for 6 weeks. The L-NAME hypertension was induced in rats by administering L-NAME, a nitric oxide synthase (NOS) inhibitor at

a dose of 50 mg/kg/day in drinking water for 3 weeks whereas rats receiving tap water were served as normotensive controls. The rats were administered simultaneously with RBP or CUR at a dose of 50 or 100 mg/kg/day, or vehicle for 3 weeks.

At the end of experimental periods, it was found that RBP or CUR significantly improved hemodynamic performance in 2K-1C and L-NAME hypertensive rats by reducing high blood pressure, increasing hindlimb blood flow and decreasing hindlimb vascular resistance, when compared to normotensive rats ($P<0.05$). The improvement of hemodynamics in rats was associated with reduced plasma angiotensin converting enzyme and increased plasma nitrate/nitrite. Endothelium-dependent vasorelaxation, in response to acetylcholine, of aortic rings and mesenteric artery beds isolated from 2K-1C and L-NAME hypertensive rats-treated with RBP or CUR was significantly increased ($P<0.05$). In addition, RBP and CUR also attenuated hypertension-induced oxidative stress and vascular structural modifications in both thoracic aortas and mesenteric arteries. The ameliorative effects of RBP and CUR were associated with up-regulation of eNOS expression, down-regulation of p47^{phox} NADPH oxidase and decreased superoxide production in vascular tissues of 2K-1C and L-NAME hypertensive rats.

The study suggest the mechanisms responsible for the antihypertensive effect of RBP and CUR in 2K-1C and L-NAME hypertensions-induced endothelial dysfunction and vascular remodeling involve the improvement of NO bioavailability and reduction in oxidative stress.