

ศศิธร เกิดสุขนิรันดร์ : สรีรวิทยาของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกในหนูเบาหวานขณะตั้งท้องและผลของสมุนไพรไทยบางชนิดที่มีฤทธิ์รักษาเบาหวานต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูก (MYOMETRIAL PHYSIOLOGY IN GESTATIONAL DIABETIC RATS AND EFFECTS OF SELECTED ANTI-DIABETIC THAI MEDICINAL PLANTS ON MYOMETRIAL CONTRACTILITY) อาจารย์ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์
สัตวแพทย์หญิง ดร.ศศิรา กุปพิทยานันท์, 290 หน้า.

รางจืด (*Thunbergia laurifolia* Lindl.) และหญ้าดอกขาว (*Cyanthillium cinereum* (L.) H. Rob.) มีประโยชน์ในการรักษาโรคเบาหวานทางการแพทย์แผนโบราณทั่วโลก จากการทบทวนวรรณกรรมมีข้อมูลทางวิทยาศาสตร์น้อยมากที่แสดงถึงผลของพืชดังกล่าวต่อสรีรวิทยาของมดลูกที่เกิดขึ้นในการเป็นเบาหวานขณะตั้งท้อง การศึกษาในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาสรีรวิทยาของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกในหนูเบาหวานขณะตั้งท้องเปรียบเทียบกับผลของยารักษาเบาหวานมาตรฐาน ผลของสารสกัดเอทานอลจากใบรางจืดและสารสกัดเอทานอลจากต้นหญ้าดอกขาวต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกของหนูขณะตั้งท้องโดยศึกษาในหลอดทดลอง ทดสอบผลของพืชทั้งสองชนิดต่อประสิทธิภาพระบบสืบพันธุ์ของแม่และผลกระทบต่อลูกในหนูเบาหวานขณะตั้งท้องโดยศึกษาในสัตว์ ภาวะเบาหวานถูกเหนี่ยวนำด้วยสเตปโตโซโทซิน (60 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) ผลการทดสอบสารพิษทุกเคมีเบื้องต้นด้วยแก๊สโครมาโทกราฟีและลิควิดโครมาโทกราฟี พบว่าสารสกัดใบรางจืดและสารสกัดต้นหญ้าดอกขาวมีสารประกอบฟีนอลิกสูง สำหรับการศึกษาในหลอดทดลองทำโดยการเก็บตัวอย่างมดลูกในวันที่ 21 ของการตั้งท้องในหนูที่ไม่ได้เป็นเบาหวานขณะตั้งท้องและหนูที่เป็นเบาหวานขณะตั้งท้องโดยทดสอบการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูก ผลการศึกษาพบว่าการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกของหนูที่เป็นเบาหวานขณะตั้งท้องมีความบกพร่องของการหดตัวตามธรรมชาติ การตอบสนองต่อสภาวะโปแทสเซียมสูงและต่อฮอร์โมนออกซิโทซินลดลง และพบการปรับเปลี่ยนรูปแบบการหดตัวต่อนิเฟดิพิน Y27632 และเวิร์ดมานินลดลง สำหรับการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกของหนูที่ไม่ได้เป็นเบาหวานขณะตั้งท้องพบว่ายาไกลเบนคลาไมด์มีผลกระตุ้นการหดตัวเป็นการชั่วคราวในช่วงแรกตามด้วยการคลายตัวเป็นระยะเวลานาน ยามเทฟอ์มินมีผลเล็กน้อยต่อการหดตัวและยาอินซูลินมีผลกระตุ้นการหดตัวซึ่งผลเหล่านี้พบตรงกันข้ามในหนูที่เป็นเบาหวานขณะตั้งท้องโดยมีการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกลดลงต่อยาไกลเบนคลาไมด์ มีการกระตุ้นการหดตัวต่อยามเทฟอ์มินและมีการหดตัวที่แรงขึ้นต่อยาอินซูลิน สารสกัดใบรางจืดและสารสกัดต้นหญ้าดอกขาวแสดงฤทธิ์ยับยั้งการหดตัว

คุณสมบัติแบบไบเฟลิกโดยมีการกระตุ้นการหดตัวในช่วงเริ่มต้นตามด้วยการคลายตัวเป็นระยะเวลานานพบในสารสกัดต้นหญ้าดอกขาว ซึ่งเป็นผลเนื่องมาจากกลไกการออกฤทธิ์ของพืชทั้งคู่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งการไหลแคลเซียมเข้าในเซลล์และยับยั้งการหลั่งแคลเซียมจากซาโคพลาสมิกเรติคูลัมภายในเซลล์ ทำให้ความเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์ลดลงและพบว่าฤทธิ์ของพืชทั้งคู่ลดลงในหนูที่เป็นเบาหวานขณะตั้งท้อง สำหรับการศึกษาในสัตว์ตัวทำโดยการป้อนสารสกัดใบรางจืดและสารสกัดต้นหญ้าดอกขาวในปริมาณต่ำ (50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) และปริมาณสูง (500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) ให้กับหนูที่เป็นเบาหวานขณะตั้งท้อง ในช่วงวันที่ 7 ถึงวันที่ 21 ของการตั้งท้อง ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดใบรางจืดและสารสกัดต้นหญ้าดอกขาวมีคุณสมบัติลดระดับน้ำตาลในเลือดได้โดยมีการฟื้นฟูกลุ่มเซลล์ของตับอ่อน มีคุณสมบัติลดระดับไขมันในเลือดที่สูงขึ้นได้ มีคุณสมบัติในการป้องกันการทำลายของตับได้และสามารถลดระดับเอนไซม์ในตับที่สูงขึ้นได้ด้วยการสร้างโครงสร้างของเนื้อตับใหม่ นอกจากนี้ยังไม่พบความเป็นพิษต่อแม่หนูและไม่พบผลกระทบต่อลูกในท้อง เป็นผลเนื่องจากน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นของแม่หนู และยังพบว่าภาวะการแท้งลูก ภาวะลูกโตช้าในขณะตั้งท้อง และภาวะลูกตายขณะคลอดมีอัตราการลดลง ทั้งยังพบการเจริญเติบโตของลูกในท้องเพิ่มขึ้นด้วยการฟื้นฟูโครงสร้างของมดลูกและมีการปรับเปลี่ยนองค์ประกอบของเซลล์มดลูก ซึ่งผลเหล่านี้มีความใกล้เคียงกับผลของยาเมทฟอร์มิน (100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) ผลของสารสกัดใบรางจืดและสารสกัดต้นหญ้าดอกขาวในการศึกษานี้สนับสนุนผลการรักษาในทางการแพทย์แผนโบราณ โดยไปส่งเสริมการทำหน้าที่ของมดลูกในภาวะเบาหวานขณะตั้งท้องให้ดีขึ้นหลายประการ

SASITORN KERDSUKNIRUND : MYOMETRIAL PHYSIOLOGY IN
GESTATIONAL DIABETIC RATS AND EFFECTS OF SELECTED
ANTI-DIABETIC THAI MEDICINAL PLANTS ON MYOMETRIAL
CONTRACTILITY. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. SAJEERA
KUPITTAYANANT, Ph.D. (DVM), 290 PP.

GESTATIONAL DIABETIC MELLITUS/ *THUNBERGIA LAURIFOLIA* L./
CYANTHILLIUM CINEREUM (L.) H. ROB./ UTERINE CONTRACTION/
MATERNAL REPRODUCTIVE PERFORMANCES/ FETAL OUTCOMES

Thunbergia laurifolia Lindl. and *Cyanthillium cinereum* (L.) H. Rob. have been taken advantage of diabetic remedies in traditional medicine worldwide. There were a few data in the literature demonstrated the alteration of these plants on the uterine physiology in gestational diabetes mellitus (GDM). The aims of the present study were to demonstrate uterine smooth muscle physiology in GDM, examine the effects of ethanolic *T. laurifolia* leaves extract (TLE) and *C. cinereum* whole plant extract (CCE) on isolated pregnant rats' myometrium *in vitro* study by comparing with the effects of diabetic standard drugs and evaluate plant efficacies on maternal reproductive performances and fetal outcomes in GDM rats' *in vivo* study. GDM was induced by streptozotocin (STZ 60 mg/kg). Phytochemical screening, GC-MS, and LC-MS showed that TLE and CCE contained high phenolic compounds. For *in vitro* study, the uterine sample was collected on day 21 of gestation in non-gestational diabetic rats (Non-GD) and gestational diabetic rats (GD) for examining uterine contractility. The results implied that uterine contractility of GD was impaired in spontaneous activities,

maximal response to high K^+ , and oxytocin (OT) was decreased and force production to nifedipine, Y27632, and wortmannin (WT) was also decreased. In non-GD, glibenclamide (GLB) promoted the temporary uterine contractility followed by prolonging relaxation whereas metformin (MET) slightly altered spontaneous contraction and insulin stimulated myometrial contraction. These effects were reversed in GD by decreasing the relaxation to GLB, slightly stimulating activity to MET, and producing stronger force to insulin. TLE and CCE showed tocolytic activity. A biphasic effect pattern with initial stimulation following by the prolonged relaxation was found in CCE. Their mechanisms involved the inhibition of calcium influx and calcium release from sarcoplasmic reticulum, resulting in a decrease in intracellular calcium concentration in GD. For *in vivo* study, low (50 mg/kg) and high (500 mg/kg) dosages of TLE and CCE were administrated to GD from day 7 to 21 of gestation. TLE and CCE had a hypoglycemic property with the pancreatic islet restoration, hypolipidemic property by decreasing the higher level of lipid profiles, and hepatoprotective property by diminishing the higher level of liver enzymes with hepato-architecture reconstruction. In addition, there was no developmental toxicity in maternal rats and no deleterious effects in fetuses caused by maternal body weight improvement. These implied that miscarriages, intrauterine growth restriction, and stillbirth were reduced and that fetal development was strengthened with the uterine structural regeneration and modified cellular compositions. These effects were similar to the effects of MET (100 mg/kg). In conclusion, the findings showed that TLE and CCE treatment supported their traditional uses by improving various physiological functions in GDM.

School of Preclinical Sciences

Academic Year 2020

Student's Signature Sasitorn Kerdasuknirund

Advisor's Signature Sajeera Kupittayanant