

ศุขสันต์ ช่างเหล็ก : ผลของสารอัลฟา-แมงโกสตินต่อความบกพร่องของการเรียนรู้และจดจำในหนู (EFFECTS OF α -MANGOSTIN ON LEARNING AND MEMORY IMPAIRMENT IN RATS) อาจารย์ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.รุ่งฤดี ศรีสวัสดิ์, 198 หน้า.

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของสารอัลฟา-แมงโกสตินและโคเนเปซิลต่อความบกพร่องของการเรียนรู้และจดจำในหนู ซึ่งประกอบด้วย 3 การทดลองดังนี้

การศึกษาผลของสารอัลฟา-แมงโกสตินและโคเนเปซิลต่อภาวะความจำเสื่อมโดยมีคุณสมบัติในการต้านอนุมูลอิสระและหน้าที่ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอเรสในหลอดทดลอง พบว่าสาร อัลฟา-แมงโกสตินและโคเนเปซิลที่ความเข้มข้น 100 - 600 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มี FRAP value อยู่ระหว่าง 20 - 410 ไมโครโมล (Fe^{2+}) ต่อลิตรและมีค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้ง ABTS ร้อยละ 50 (IC_{50}) เท่ากับ 21.52 ± 3.45 และ 14.53 ± 1.86 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับและ DPPH ร้อยละ 50 (IC_{50}) เท่ากับ 38.12 ± 8.36 และ 29.44 ± 5.13 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับและสารอัลฟา-แมงโกสตินและโคเนเปซิลสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอเรสร้อยละ 50 เท่ากับ 64.23 ± 0.22 และ 32.46 ± 0.14 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ สารโคเนเปซิลมีความสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอเรสได้ดีกว่าสารอัลฟา-แมงโกสตินเมื่อศึกษาด้วยวิธีของ Ellman แต่ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกับสารอัลฟา-แมงโกสตินเมื่อศึกษาด้วยวิธี NA-FB เมื่อเทียบกับสารมาตรฐานที่ความเข้มข้นเดียวกัน (50 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)

การศึกษาผลของสารอัลฟา-แมงโกสตินและโคเนเปซิลในการกระตุ้นการเรียนรู้และจดจำถูกทดสอบโดยวิธี Morris water maze การศึกษาหนูขาวเพศผู้ที่ถูกเหนี่ยวนำให้ความจำเสื่อมด้วยยาไซโคลโปลามีน ร่วมกับสารอัลฟา-แมงโกสติน (50 หรือ 100 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรต่อกิโกรัม) หรือโคเนเปซิล (2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรต่อกิโกรัม) เป็นเวลา 7 วัน ใช้เวลาในการหาแท่นที่ซ่อนอยู่ลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีผลทำให้เวลาที่ใช้ในพื้นที่ที่เคยมีแท่นและจำนวนครั้งที่เข้าออกบริเวณเป้าหมายเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดความจำเสื่อมด้วยยาไซโคลโปลามีน ($P < 0.05$) ร่วมกับสารอัลฟา-แมงโกสติน (50 หรือ 100 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรต่อกิโกรัม) หรือโคเนเปซิล (2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรต่อกิโกรัม) ไม่มีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับค่าบ่งชี้ทางชีวเคมีต่าง ๆ ในพลาสมาและค่าการเปลี่ยนแปลงน้ำหนัก พบการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์โคลีนอะซิติลทรานส์เฟอรัส และการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอเรสในสมองส่วนซีรีบรัลคอร์เทกซ์และสมองส่วนฮิปโปแคมปัสแต่ไม่พบในสมองส่วนเบซอลฟอว์เบรนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์

SUKSAN CHANGLEK : EFFECTS OF α -MANGOSTIN ON LEARNING
AND MEMORY IMPAIRMENT IN RATS. THESIS ADVISOR : ASST.
PROF. RUNGRUDEE SRISAWAT, Ph.D. 198 PP.

α -MANGOSTIN/ MORRIS WATER MAZE TEST/ LEARNING/ MEMORY/
AMNESIA/ CENTRAL CHOLINERGIC SYSTEM

The present study aimed to investigate the effects of α -mangostin and donepezil on learning and memory impairment in rats. This study consisted of 3 experiments.

The effects of the α -mangostin and donepezil on the antioxidant properties and acetylcholinesterase inhibitory activities *in vitro* were performed. The results showed that 100 - 600 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ α -mangostin and donepezil gave an FRAP value within the 20 - 410 $\mu\text{mol Fe}^{2+}\cdot\text{L}^{-1}$. The concentrations of the α -mangostin and donepezil required to inhibit 50% (IC_{50}) of ABTS were 21.52 ± 3.45 and 14.53 ± 1.86 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, and DPPH were 38.12 ± 8.36 and 29.44 ± 5.13 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectively. The concentrations of the α -mangostin and donepezil required to inhibit 50% of acetylcholinesterase activity were 64.23 ± 0.22 and 32.46 ± 0.14 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectively. Donepezil exhibited acetylcholinesterase inhibitory activity stronger than α -mangostin with the same pattern of inhibitory action by Ellman's method, but not significantly different with α -mangostin by NA-FB method when compared to their reference standard at the same concentration (50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$).

The effects of α -mangostin and donepezil on enhancing learning and memory performance were investigated using Morris water maze task. The study in adult male Wistar rats found that intraperitoneal administration of α -mangostin (50 or 100 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, i.p.) or donepezil (2 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, i.p.) of scopolamine-induced amnesic rats (2

mg·mL⁻¹·kg⁻¹, i.p.) for 7 constitutive days significantly decreased time to find platform and increased number of entry and time spent in target quadrant when compared to the vehicle control ($P<0.05$). In scopolamine-induced amnesic rats, the α -mangostin (50 and 100 mg·mL⁻¹) and donepezil did not significantly altered plasma levels of biochemical parameters and body weight changes, significantly elevated the choline acetyltransferase (ChAT) activity and inhibited acetyl cholinesterase (AChE) activity in cerebral cortex, hippocampus, but not in basal forebrain ($P<0.05$), and significantly inhibited caspase-3 activities and reduced the malondialdehyde level in cerebral cortex, hippocampus, but not in basal forebrain when compared to the vehicle control ($P<0.05$).

The effects of α -mangostin and donepezil treatment for 7 constitutive days on Fos expression that represent the activation of cholinergic neurons in the brain areas involved in the regulation of learning and memory were investigated. In NSS-treated rats, donepezil and α -mangostin (50 mg·mL⁻¹) could significantly induced Fos expression of cholinergic neurons in dorsal hippocampus (dHip), but not in medial prefrontal cortex (mPFC) when compared to the vehicle control ($P<0.05$). In scopolamine-induced amnesic rats, donepezil, but not α -mangostin could significantly induced Fos expression of cholinergic neurons in mPFC and dHip when compared to the vehicle control ($P<0.05$).

In conclusion, α -mangostin and donepezil exhibited antioxidant, memory enhancing, and acetylcholinesterase inhibitory, anti-apoptotic activities and induced cholinergic activation in the brain areas involving in regulation of learning and memory. Supplementation of α -mangostin may be beneficial for the prevention of the development or progression of cognitive impairment and neurodegenerative diseases.

School of Preclinic

Academic Year 2017

Student's Signature Suksan Changlek

Advisor's Signature Rempadee Sisawat