Thesis Title Effects of Ascorbic Acid on Streptozotocin Induced Oxidative Stress and Memory Impairment in Rats

Author Mr. Punate Weerateerangkul

Degree Master of Science (Physiology)

Thesis Advisory Committee

Asst. Prof. Dr. Chucheep Praputpittaya Chairperson

Assoc. Prof. Dr. Ratana Banjerdpongchai Member

ABSTRACT

Streptozotocin (STZ) is a glutamine-nitrosourea compound that shows selective cytotoxicity to pancreatic β-cells. Though the mechanisms of the induction of diabetes are not clear, it is proposed that STZ be related to the generation of free radicals which results in DNA fragmentation. If injected intracerebroventricularly (i.c.v.), STZ can produce oxidative stress in the brain and memory impairment that probably cause sporadic Alzheimer's disease, one type of senile dementia which has the progressive loss of memory. Since ascorbic acid (AA) has been shown to have high antioxidant properties in many studies. The present study was undertaken to assess the potential of AA as memory-enhancer via the mechanisms of reduction of free radical and increase in reduced glutathione (GSH) as the free radical scavenger.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

The experiment was performed in male Wistar rats of about 250 g body weight. The animals were divided into 2 groups: the first group as the vehicle-treated group and the second group as the STZ-treated group. The STZ was injected into the lateral ventricle of the brain, 3 mg/kg BW, according to the method of Sharma and Gupta, 2001. The animals in each treatment group were sub-divided into 4 subgroups in accordance with the dose of ascorbic acid treated (0, 50 ,100, 200 mg/kg BW). Ascorbic acid was injected daily for 21 days. On the 19^{th} and 20^{th} day of ascorbic treatment, the animals were tested for memory retention using an elevated plus-maze. After completing the experiments, the brains of all animals were collected and homogenized for further biochemical determination of malondialdehyde (MDA) and reduced glutathione (GSH).

It was observed that all animals un-treated with STZ were not different regarding memory retention and biochemical aspects. However, the STZ only-treated animals showed decreased memory retention as the oxidative stress increased, reflected as the increased MDA level and decreased GSH level. The beneficial effects of ascorbic acid treatment were shown in animals treated with both ascorbic acid and STZ that the significant recovery memory was observed in accompanying with reduced oxidative stress. The effects are seemingly in dose-dependent manner.

The results of this study show that ascorbic acid can be effective in decreasing oxidative stress and help recovery of damages in cognitive function caused by STZ intraventricular STZ injection.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ ผลของกรดแอสคอร์บิคต่อภาวะ oxidative stress และความจำเสื่อมที่เกิดจาก streptozotocin ในหนู

ชื่อผู้เขียน นาย ภูเนตร วีรธีรางกูร

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (สรีรวิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ผศ. ดร. ชูชีพ ประพุทธ์พิทยา ประธานกรรมการ

รศ. ดร. พญ. รัตนา บรรเจิดพงศ์ชัย กรรมการ

บทคัดย่อ

Streptozotocin (STZ) เป็นสารอนุพันธ์ของกลูตามีน-ไนโตรซอเรีย ซึ่งมีความเป็นพิษที่จำเพาะต่อเซลล์บีตาของตับอ่อน แม้ว่ากลไกการเหนี่ยวนำให้เกิดโรคเบาหวานนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีความเป็นไปได้ที่ STZ จะมีความเกี่ยวข้องกับการสร้างอนุมูลอิสระซึ่งทำให้เกิดการแตกหักของ DNA หากฉีด STZ เข้าทางช่องว่างของสมองจะส่งผลให้เกิดภาวะ oxidative stress และทำให้เกิดภาวะสูญเสียความจำคล้ายกับที่พบในโรคอัลไซเมอร์ซึ่งเป็นชนิดหนึ่งของโรคความจำเสื่อมในผู้สูงวัย จากการที่กรดแอสคอร์บิค (ascorbic acid, AA) มีคุณสมบัติในการต้านการเกิดอนุมูลอิสระในหลายการศึกษา งานวิจัยนี้จึงได้ศึกษาถึงศักยภาพของ AA ในการทำหน้าที่

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

เป็นตัวช่วยฟื้นฟูประสิทธิภาพการเรียนรู้โดยผ่านทางกระบวนการลดอนุมูลอิสระและเพิ่มระดับของ reduced glutathione (GSH) ในฐานะสารต้านอนุมูลอิสระ

การทดลองทำในหนูสายพันธุ์ Wistar เพศผู้ น้ำหนักประมาณ 250 กรัม แบ่งการทดลองออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือกลุ่มที่ได้รับ vehicle และกลุ่มที่ได้รับ STZ (3 มก./กก. น้ำหนักตัว, ทาง lateral ventricle ของสมองตามวิธีการของ Sharma and Gupta, 2001) ซึ่งในแต่ละกลุ่มนี้จะถูกแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มย่อยอีกครั้งตามปริมาณของกรดแอสคอร์บิคที่ได้รับ คือ 0, 50 ,100, 200 มก./กก. น้ำหนักตัว ตามลำดับ โดยจะให้ต่อเนื่องเป็นเวลา 21 วัน ในวันที่ 19 และ 20 ของการทดลองจะนำสัตว์ทดลองมาทดสอบการเรียนรู้โดยใช้เครื่องมือ elevated plus-maze และในวันที่ 21 ของการทดลองหลังจากให้สารครั้งสุดท้าย จะทำการเก็บสมองสัตว์ทดลองและนำมา homogenize เพื่อตรวจวัดทางชีวเคมีหาปริมาณของ malondialdehyde (MDA) และ reduced glutathione (GSH)

ผลการทดลองพบว่า หนูในกลุ่มที่ไม่ได้รับ STZ ทุกกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทั้งในส่วนของการเรียนรู้และผลทางชีวเคมี แต่หนูในกลุ่มย่อยที่ได้รับเฉพาะ STZ เพียงอย่างเดียวนั้นมีการเรียนรู้ที่ลดลง ซึ่งผลทางชีวเคมีก็ให้ผลที่สอดคล้องกันคือมีภาวะ oxidative stress เกิดขึ้นโดยตรวจพบปริมาณ MDA สูงและ GSH ต่ำ ส่วนกลุ่มที่ได้รับทั้ง STZ ร่วมกับกรดแอสคอร์บิคพบว่ามีการฟื้นฟูประสิทธิภาพการเรียนรู้ได้ระดับหนึ่ง และภาวะ oxidative stress เกิดขึ้นน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ STZ เพียงอย่างเดียว ทั้งนี้ผลนั้นขึ้นกับปริมาณของกรดแอสคอร์บิคที่ได้รับด้วย จากผลการวิจัยนี้สรุปได้ว่ากรดแอสคอร์บิคสามารถช่วยลดภาวะ oxidative stress และช่วยฟื้นฟูประสิทธิภาพการเรียนรู้ในสัตว์ทดลองที่เกิดจาก STZ ได้

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved