

Thesis Title Effects of *Kaempferia parviflora* Extract on the Physiology and Pathophysiology of the Heart

Author Mr. Punate Weerateerangkul

Degree Doctor of Philosophy (Physiology)

Thesis Advisory Committee

Prof. Dr. Nipon Chattipakorn	Advisor
Assoc. Prof. Dr. Siriporn Chattipakorn	Co-advisor
Asst. Prof. Dr. Anchalee Pongchaidecha	Co-advisor

ABSTRACT

Various studies demonstrated that *Kaempferia parviflora* extract (KPE) and its flavonoids have positive effects on the nitric oxide (NO) signaling pathway in vasculature, hence resulting in the vasorelaxation. This effect was found to be similar to that of sildenafil citrate, the phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitor. Since recent pre-clinical studies in swine have demonstrated that a supratherapeutic concentration of sildenafil citrate decreased defibrillation efficacy and facilitated cardiac arrhythmia, we decided to investigate the effects of KPE on these parameters in the swine hearts. Additionally, it is well known that NO signaling pathway modulates intracellular Ca^{2+} regulation in cardiac myocardium resulting in the reduction of contractility. Therefore, we also investigated the effect of KPE on NO

signaling pathway in the heart via the measurement of cardiac cGMP level as well as cardiac function and the regulation of intracellular Ca^{2+} transient level in ventricular myocytes. The four-study series were performed: 1) the cardiac electrophysiology; 2) the molecular study; 3) the cardiac function study, and 4) the measurement of Ca^{2+} transient level. These studies were performed in the presence and absence of KPE in swine for the first study and in rats for the latter studies. It was found that KPE decreased defibrillation efficacy as well as increased the vulnerability to arrhythmia in swine hearts. Moreover, KPE increased cGMP level as well as decreased cardiac function and Ca^{2+} transient level in rat hearts, similar to that of sildenafil citrate, the positive control. In conclusion, KPE has positive effect on NO signaling in the heart, resulting in decreased defibrillation efficacy and increased cGMP level, similar to that of sildenafil citrate. This effect was found to influence the physiology of normal heart via the attenuation of cardiac function as well as the reduction of Ca^{2+} transient level in cardiomyocytes.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ ผลของสารสกัดกระชายดำต่อสรีรวิทยาและพยาธิสรีรวิทยาของหัวใจ

ผู้เขียน นายภูเนตร วีรธีรางกูร

ปริญญา วิทยาศาสตร์ดุขฎิบัณเฑิต (สรีรวิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ศ.ดร.นพ. นิพนธ์ ฉัตรทิพากร

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

รศ.ดร.ทพญ. สิริพร ฉัตรทิพากร

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ผศ.ดร. อัญชลี พงศ์ชัยเดชา

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

จากงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าสารสกัดกระชายดำ (*Kaempferia parviflora*) และสารฟลาโวนอยด์ที่ได้จากกระชายดำมีผลทางบวกต่อ nitric oxide (NO) signaling pathway ในเส้นเลือดซึ่งทำให้เกิดการคลายตัวของเส้นเลือด ผลที่เกิดขึ้นดังกล่าวมีความเหมือนกับที่พบในซิลเดนาฟิลซิเตรทซึ่งเป็น phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitor จากการศึกษาในทางพรีคลินิกโดยใช้สุกรเป็นสัตว์ทดลองพบว่าซิลเดนาฟิลซิเตรทที่ความเข้มข้นสูงกว่าที่ใช้ในทางการแพทย์ทำให้ประสิทธิภาพของการทำดีพีบริลเลชั่นลดลงและเพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะอีกด้วย ดังนั้นเราจึงมีความสนใจที่จะศึกษาผลของสารสกัดกระชายดำต่อพารามิเตอร์เหล่านี้ในหัวใจสุกร นอกจากนี้ยังเป็นที่น่าทึ่งที่ทราบว่า NO signaling pathway สามารถควบคุมระดับของแคลเซียมในเซลล์ของกล้ามเนื้อหัวใจซึ่งส่งผลให้เกิดการหดตัวที่ลดลง ดังนั้นเราจึงมุ่งเน้นที่จะศึกษาผลของ

สารสกัดกระชายดำต่อ NO signaling pathway ในหัวใจด้วยโดยผ่านการวัดปริมาณของ cGMP ร่วมกับการศึกษาการทำงานของหัวใจและระดับความเข้มข้นของแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ การวิจัยถูกแบ่งออกเป็นสี่การศึกษา ได้แก่ 1) การศึกษาสรีรวิทยาทางไฟฟ้าของหัวใจ 2) การศึกษาระดับโมเลกุล 3) การศึกษาการทำงานของหัวใจ และ 4) การวัดความเข้มข้นของแคลเซียมในเซลล์ การศึกษาเหล่านี้จะทดสอบทั้งในภาวะที่มีและไม่มีทำให้สารสกัดกระชายดำในสุกรสำหรับการ การศึกษาแรก และทดสอบในหนูสำหรับการศึกษาที่เหลือ จากผลการทดลองพบว่าสารสกัด กระชายดำสามารถลดประสิทธิภาพของการทำดีฟิบริลเลชันและเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ หัวใจเต้นผิดจังหวะในหัวใจสุกรได้ นอกจากนี้สารสกัดกระชายดำยังเพิ่มระดับของ cGMP, ลดการ ทำงานของหัวใจและลดระดับของแคลเซียมในหัวใจหนู ผลดังกล่าวมีความเหมือนกับเมื่อได้รับ ซิลเดนาฟิลซิลเตรท โดยสรุป สารสกัดกระชายดำมีผลทางบวกต่อ NO signaling pathway ในหัวใจ ทำให้ประสิทธิภาพของการทำดีฟิบริลเลชันลดลงและเพิ่มปริมาณของ cGMP ในหัวใจเหมือนกับที่ พบในผลของซิลเดนาฟิลซิลเตรท ผลที่พบนี้จะไปมีผลต่อสรีรวิทยาของหัวใจในสภาวะปกติโดยจะ ไปลดการทำงานของหัวใจร่วมกับการลดเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ