

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของภาวะพร่องเอสโตรเจนต่อการปรับเปลี่ยนที่จุดประสานประสาทของสมองส่วนฮิปโปแคมปัสและกระบวนการเรียนรู้จดจำในหนูอ้วนเพศเมียที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน

ผู้เขียน นางสาวดวงกมล มั่นต่อ

ปริญญา วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (สรีรวิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษา ผศ. ดร. วาสนา ปรัชญาสกุล อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
ศ. (เชี่ยวชาญพิเศษ) ดร. นพ. นิพนธ์ ฉัตรทิพากร อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
ศ. ดร. ทพญ. สิริพร ฉัตรทิพากร อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
อ. ดร. ศิริพงษ์ ปาลี อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

ผลจากการศึกษาที่ผ่านมาของทีมวิจัยพบว่าภาวะอ้วนจากการบริโภคอาหารที่มีไขมันสูงเป็นระยะเวลานานจะเพิ่มความรุนแรงของภาวะดื้อต่ออินซูลินของเนื้อเยื่อส่วนปลาย ภาวะดื้อต่ออินซูลินของสมอง ภาวะความเครียดออกซิเดชันในสมอง การสูญเสียการทำงานของจุดประสานประสาทในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส การสูญเสียการทำงานของไมโทคอนเดรียในสมองและการสูญเสียการเรียนรู้จดจำ ในสภาวะที่มีการพร่องเอสโตรเจน แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาถึงผลของภาวะอ้วนตามด้วยภาวะพร่องเอสโตรเจนต่อการทำงานของจุดประสานประสาทของสมองส่วนฮิปโปแคมปัส การสร้างความเครียดออกซิเดชันในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสและคอร์เทกซ์ การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสและคอร์เทกซ์ ระดับเอสโตรเจนในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสและคอร์เทกซ์ และการเรียนรู้จดจำโดยใช้สมองส่วนฮิปโปแคมปัสและที่ไม่ใช้สมองส่วนฮิปโปแคมปัส ยังไม่มีการศึกษามาก่อน โดยผู้วิจัยตั้งสมมุติฐานว่า ภาวะที่มีการพร่องเอสโตรเจนจะเพิ่มความรุนแรงของภาวะดื้อต่อฮอร์โมนอินซูลินของเนื้อเยื่อส่วนปลาย การสร้างความเครียดออกซิเดชันในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสและคอร์เทกซ์ การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสและคอร์เทกซ์ การสูญเสียการทำงานของจุดประสานประสาทของสมองส่วนฮิปโปแคมปัส การสูญเสียการเรียนรู้จดจำทั้งแบบที่ใช้สมองส่วนฮิปโปแคมปัสและที่ไม่ใช้สมองส่วนฮิปโป

แคมป์สและมีการลดลงของระดับเอสโตรเจนในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสและคอร์เทกซ์ในหนูที่มีภาวะอ้วน

หนูสายพันธุ์วิสต้าเพศเมีย (จำนวน 32 ตัว) ถูกสุ่มแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มการบริโภคอาหาร โดยหนูถูกเลี้ยงด้วยอาหารปกติ (ND, จำนวน 16 ตัว) หรืออาหารไขมันสูง (HF, จำนวน 16 ตัว) เป็นระยะเวลา 13 สัปดาห์ หลังจากนั้นหนูในแต่ละกลุ่มการบริโภคอาหารจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มการทดลองย่อย คือ กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดหูดอก และกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดรังไข่ออก (จำนวน 8 ตัวต่อกลุ่มการทดลองย่อย) เมื่อถึงสัปดาห์ที่ 20 หนูทุกตัวถูกนำมาทดสอบด้วย novel object recognition (NOR) test และ Morris water maze test (MWM) test อีกครั้ง จากนั้นหนูจะถูกนำไปชั่งน้ำหนัก ถูกบันทึกปริมาณแคลอรีที่บริโภค ถูกเก็บเลือด ถูกทดสอบด้วย oral glucose tolerance test (OGTT) น้ำหนักไขมันในช่องท้อง น้ำหนักมดลูก และเนื้อเยื่อสมองถูกเก็บเพื่อนำไปการวิเคราะห์ค่าเมตาบอลิซึมพารามิเตอร์และพารามิเตอร์ของสมองได้แก่การทำงานของจุดประสานประสาทของสมองส่วนฮิปโปแคมปัส การสร้างความเครียดออกซิเดชันในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสและคอร์เทกซ์ การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสและคอร์เทกซ์ และระดับเอสโตรเจนในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสและคอร์เทกซ์

พบว่าภาวะอ้วนที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะคือต่ออินซูลินเกิดขึ้นในหนูที่บริโภคอาหารปกติ ร่วมกับการผ่าตัดรังไข่ออก (NDO) หนูที่บริโภคอาหารที่มีไขมันสูงเป็นระยะเวลานานร่วมกับการได้รับการผ่าตัดหูดอก(HFS) และหนูที่บริโภคอาหารที่มีไขมันสูงเป็นระยะเวลานานร่วมกับการผ่าตัดรังไข่ออก (HFO) การสูญเสียการทำงานของจุดประสานประสาทของสมองส่วนฮิปโปแคมปัส การเพิ่มการสร้างความเครียดออกซิเดชันในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส การเพิ่มการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส การลดลงของระดับเอสโตรเจนในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส และการสูญเสียการเรียนรู้จำแบบที่ใช้สมองส่วนฮิปโปแคมปัสถูกพบในหนูกลุ่ม NDS HFS และ HFO แต่อย่างไรก็ตามการสร้างความเครียดออกซิเดชันในสมองส่วนคอร์เทกซ์ การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสในสมองส่วนคอร์เทกซ์ ระดับเอสโตรเจนในสมองส่วนคอร์เทกซ์และการเรียนรู้จำแบบที่ไม่ใช้สมองส่วนฮิปโปแคมปัสไม่มีการเปลี่ยนแปลงในหนูเหล่านี้ จากผลการศึกษานี้จึงสรุปได้ว่าไม่ว่าจะเป็นภาวะพร่องเอสโตรเจนหรือภาวะอ้วนทำให้เกิดการสูญเสียความจำแบบที่ใช้สมองส่วนฮิปโปแคมปัสเท่านั้น โดยกลไกที่ผ่านทาง การลดลงของระดับเอสโตรเจนในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส การเพิ่มการสร้างความเครียดออกซิเดชันในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส การเพิ่มการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส และการสูญเสียการทำงานของจุดประสาน

ประสาทของสมองส่วนฮิปโปแคมปัส แต่อย่างไรก็ตามภาวะที่มีการพร่องเอสโตรเจน ไม่ได้เพิ่มความรุนแรงของผลเหล่านี้จากภาวะอ้วน



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

Thesis Title The Effects of Estrogen Deprivation on Hippocampal Synaptic Plasticity and Cognitive Function in Obese-Insulin Resistant Female Rats

Author Miss Duangkamol Mantor

Degree Master of Science (Physiology)

Advisory Committee	Asst. Prof. Dr. Wasana Pratchayasakul	Advisor
	Prof. Dr. Nipon Chattipakorn, M.D.	Co-advisor
	Prof. Dr. Siriporn Chattipakorn	Co-advisor
	Dr. Siripong Palee	Co-advisor

ABSTRACT

Our previous study demonstrated that obese condition from long-term high-fat diet (HF) consumption aggravated peripheral insulin resistance, brain insulin resistance, brain oxidative stress, hippocampal synaptic impairment, brain mitochondrial dysfunction and cognitive impairment in estrogen-deprived condition. However, the effect of obesity followed by estrogen deprivation on hippocampal synaptic plasticity, hippocampal and cortical reactive oxygen species (ROS) production, hippocampal and cortical apoptosis, hippocampal and cortical estradiol levels, hippocampal-dependent and hippocampal-independent memory has never been investigated. We hypothesized that estrogen deprivation aggravates peripheral insulin resistance, hippocampal and cortical ROS production, hippocampal and cortical apoptosis, hippocampal synaptic dysplasticity, hippocampal-dependent and hippocampal-independent memory impairments and decreases hippocampal and cortical estradiol levels in obese rats. Thirty-two female Wistar rats (n=32) were randomly divided into two diet groups. Rats were fed with either normal diet (ND, n=16) or high-fat diet (HF, n=16) for 13 weeks. After that, rats of each dietary group were subdivided into sham-operated and bilateral ovariectomized subgroups (n=8/subgroup). At week 20, all rats were tested by novel objective recognition (NOR) and Morris water maze (MWM) test. Then, body weight,

calorie intake, blood sampling, oral glucose tolerance test (OGTT), visceral fat weight, uterus weight and brain tissues were collected for metabolic and brain parameters analysis including hippocampal synaptic plasticity, hippocampal and cortical ROS production, hippocampal and cortical apoptosis, hippocampal and cortical estradiol levels.

We found that obese-insulin resistant condition occurred in ovariectomized female rats fed with normal diet (NDO), sham-operated females rats fed with high-fat diet (HFS) and ovariectomized female rats fed with high-fat diet (HFO). Impaired hippocampal synaptic function, increased hippocampal ROS production, increased hippocampal apoptosis, decreased hippocampal estradiol level and impaired hippocampal-dependent learning and memory were found in the NDO, HFS and HFO rats. However, cortical ROS production, cortical apoptosis, cortical estradiol level and hippocampal-independent learning and memory did not alter in those rats. These findings suggested that estrogen deprivation and obesity impaired only hippocampal-dependent memory, possibly via decreased hippocampal estradiol level, increased hippocampal ROS production, increased hippocampal apoptosis and impaired hippocampal synaptic function. However, estrogen deprivation did not aggravate these deleterious effects under an obese condition.